

## 新キノロン系抗菌薬 NM441 の嫌気性菌に対する抗菌力

加藤 直樹・加藤 はる・田中香お里・渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設\*

新キノロン系抗菌薬 NM441 の抗菌活性体である NM394 の嫌気性菌と一部の通性嫌気性菌に対する *in vitro* 抗菌力を検討した。参考菌株を用いた検討では、NM394 の抗菌スペクトラムは嫌気性グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く、多くの菌種に対して MIC は  $3.13\mu\text{g/ml}$  以下であった。しかし、*Clostridium* 属や *Bacteroides fragilis* group の一部の菌種には抗菌力がやや弱かった。臨床分離株を用いた検討では、NM394 は *Peptostreptococcus* 属やグラム陽性桿菌に対して ciprofloxacin (CPFX) や tosufloxacin とほぼ同様で、ofloxacin や fleroxacin よりは優れた抗菌力が認められた。グラム陰性桿菌のうち *B. fragilis* group に対しては、NM394 は CPFX と同様に抗菌力はやや弱かった。しかし、*Prevotella bivia* を除く他の菌種に対して 90% の菌株を発育阻止する NM394 の濃度は  $\leq 0.78\mu\text{g/ml}$  で、優れた抗菌力を示した。以上をまとめると、NM394 は嫌気性菌全般に対し CPFX と同程度の *in vitro* 抗菌力を有していた。また、マウスを用いた動物実験では、NM441 の投与を行っても盲腸内での *Clostridium difficile* の異常増殖は極めて少ない成績であった。

**Key words:** NM441, 嫌気性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, キノロン系抗菌薬

NM441 は日本新薬株式会社で新たに創製されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。本薬はチアゼトキノロン骨格を有する初めてのキノロン系抗菌薬で、分子量は 461.47 である。NM441 は経口投与後、小腸上部より吸収され、抗菌活性体である NM394 に変化する<sup>1)</sup>。

NM394 は *Pseudomonas aeruginosa* に特に優れた抗菌力を有することが特徴として挙げられているが<sup>1)</sup>、嫌気性菌に対する抗菌力の詳細は不明である。

著者らは嫌気性菌全般に対する NM394 の *in vitro* 抗菌力を知る目的で、嫌気性菌の参考菌株および新鮮臨床分離株に対する NM394 の MIC を既存のキノロン系抗菌薬と比較検討するとともに、抗菌薬投与による腸内フローラの変動によりもたらされる盲腸内での *Clostridium difficile* の出現の有無をマウスを用いて検討した<sup>2)</sup>。

### I 材料と方法

#### 1. 使用薬剤

抗菌薬はすべて力価の明らかなものを用いた。使用薬剤は NM441 と NM394 (日本新薬) の他に、fleroxacin (FLRX, 杏林製薬), tosufloxacin (TFLX, 富山化学), ciprofloxacin (CPFX, バイエル薬品) および ofloxacin (OFLX, 第一製薬) を比較薬剤として使用した。

#### 2. 使用菌株

参考菌株は当施設保有の嫌気性菌および通性嫌気性菌のうち、グラム陽性菌として 37 菌種、39 菌株、グラム陰性菌として 27 菌種、34 菌株を使用した。新鮮臨床分離株は 1987 年以降に分離された嫌気性菌 14 菌種、394 株および通性嫌気性菌の *Gardnerella vaginalis* 16 株を用いた。

#### 3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定方法

MIC の測定は原則として日本化学療法学会の推奨する方法<sup>3)</sup>に準じて行った。ただし、菌株の前培養は先の報告<sup>4)</sup>のごとく Brucella HK RS blood agar (極東製薬) を用いて行い、接種菌液は Anaerobe broth MIC (Difco) を使用して調整した。接種菌量は  $10^6$  CFU/ml とした。MIC の測定用培地は、*G. vaginalis* では 5% ヒツジ血液および 1% proteose peptone No. 3 (Difco) 添加 Columbia agar (Oxoid), その他の菌種では 5% ヒツジ溶血血液加 Brucella HK 寒天培地 (極東製薬) を用いたが、*Clostridium* 属では寒天濃度を 3% にして使用した。

培養は嫌気チェンバー(ヒラサワ)内で、 $\text{N}_2$  82%,  $\text{CO}_2$  10%,  $\text{H}_2$  8% の環境下で  $37^\circ\text{C}$ , 48 時間行った。ただし、*Porphyromonas gingivalis* と *Mobiluncus* 属では培養を 3 日間行った。

#### 4. *Bacteroides fragilis* GAI 5562 に対する殺菌曲線

*B. fragilis* GAI 5562 に対する殺菌曲線を NM394 と OFLX を用いて検討した。培地はヘミン  $5\mu\text{g/ml}$ , ビタミン  $\text{K}_1$   $0.1\mu\text{g/ml}$  を添加した GAM broth (ニッスイ) を用い、薬剤は 1/4, 1, 4 MIC の濃度を用いた。接種菌量は  $10^6$  CFU/ml とした。なお、本試験に先立ち同培地を用いた時の *B. fragilis* GAI 5562 に対する MIC を測定し、NM394 と OFLX の MIC はともに  $3.13\mu\text{g/ml}$  という値を得た。

#### 5. 抗菌薬連続投与によるマウス盲腸内での

##### *C. difficile* の異常増殖

マウスは ddY 系, 雄, 4 週齢, 体重約 20g を各群 10 匹ずつ使用した。薬剤投与量は  $20\text{mg/kg}$ , 1 日 2 回とし、

\* 〒500 岐阜市司町 40 番地

5日間連続経口投与した。マウス盲腸内容物中の *C. difficile* の菌数測定は、投薬終了後1日目と7日目に *C. difficile* の選択培地である cycloserine-cefoxitin mannitol agar (CCMA) 培地を用いて行った。なお、この定量培養の操作はすべて嫌気チェンバー内で行った。

## II. 結 果

### 1. 抗菌スペクトラム

嫌気性菌（一部通性嫌気性菌を含む）の参考菌株に対する NM394 の抗菌スペクトラムは、グラム陽性菌 (Table 1) からグラム陰性菌 (Table 2) まで幅広く、多くの菌種に対して MIC は 3.13 µg/ml 以下であった。しかし、一部の *Clostridium* 属の菌や *B. fragilis* group の一部の菌種には抗菌力がやや弱かった。

他薬剤との比較では、全体として OFLX と FLRX には優るものの、TFLX よりは劣っていた。また、CPFX との比較では全体としては NM394 の方が優っていた

が、グラム陰性球菌やグラム陽性球菌の一部の菌種では NM394 の方が劣っていた。

### 2. 新鮮臨床分離株に対する抗菌力

成績は Table 3 に示した。

NM394 は *Peptostreptococcus* 属に対しては CPFX や TFLX とほぼ同等の抗菌力を示し、OFLX や FLRX よりは優っていた。また、グラム陽性桿菌である *Clostridium* 属、*Mobiluncus* 属、*G. vaginalis* に対してもほぼ同様の成績であった。

グラム陰性桿菌である *B. fragilis* group の菌に対しては CPFX とほぼ同等で、その他の薬剤よりは劣っていた。しかし、*Prevotella bivia*, *Prevotella intermedia*, *P. gingivalis* に対する抗菌力は TFLX と同様に使用薬剤中最も優れていた。

### 3. *B. fragilis* GAI 5562 に対する殺菌曲線

NM394 は OFLX と同様に 1 MIC 以上で殺菌的効果

Table 1. Antibacterial spectrum of NM394 against gram-positive anaerobic and fastidious facultative anaerobic bacteria compared with those of other agents

Organism	MIC (µg/ml)				
	NM394	ofloxacin	ciprofloxacin	tosufloxacin	floxacin
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	0.20	0.39	0.20	0.20	1.56
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL 3218	0.39	6.25	1.56	0.20	6.25
<i>Peptostreptococcus indolicus</i> GAI 0915	0.39	6.25	0.20	0.20	25
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328	0.10	0.39	0.05	0.10	1.56
<i>Peptostreptococcus prevotii</i> ATCC 9321	0.39	6.25	0.39	0.39	12.5
<i>Peptostreptococcus micros</i> VPI 5464-1	1.56	0.78	0.39	0.20	3.13
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27335	0.78	1.56	0.78	0.39	6.25
<i>Streptococcus parvulus</i> VPI 0546	0.39	0.78	0.20	0.39	3.13
<i>Streptococcus constellatus</i> ATCC 27823	0.39	1.56	0.78	0.20	6.25
<i>Gemella morbillorum</i> ATCC 27824	0.39	1.56	0.20	0.39	3.13
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.20	0.39	0.10	0.10	0.78
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	0.20	0.78	0.20	1.56	1.56
<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564	0.39	0.39	0.20	0.39	0.78
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559	0.78	0.78	0.39	0.39	3.13
<i>Actinomyces odontolyticus</i> GAI 91002	12.5	6.25	12.5	6.25	50
<i>Mobiluncus mulieris</i> ATCC 35240	0.78	1.56	0.39	0.20	3.13
<i>Mobiluncus mulieris</i> ATCC 35243	0.39	0.78	0.39	0.20	3.13
<i>Mobiluncus curtisii</i> subsp. <i>curtisii</i> ATCC 35241	0.78	1.56	0.39	0.20	3.13
<i>Mobiluncus curtisii</i> subsp. <i>holmesii</i> ATCC 35242	0.78	1.56	0.39	0.20	6.25
<i>Clostridium clostridioforme</i> NCTC 11224	6.25	50	25	6.25	100
<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029	6.25	6.25	6.25	1.56	25
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	0.20	0.39	0.20	0.20	0.78
<i>Clostridium ramosum</i> ATCC 25582	12.5	12.5	6.25	1.56	25
<i>Clostridium septicum</i> ATCC 12464	0.20	0.20	0.20	0.20	0.39
<i>Clostridium sordellii</i> ATCC 9714	0.78	1.56	1.56	0.39	3.13
<i>Gardnerella vaginalis</i> NCTC 10915	3.13	6.25	6.25	3.13	12.5
<i>Gardnerella vaginalis</i> NCTC 10287	3.13	3.13	3.13	3.13	6.25
<i>Bifidobacterium bifidum</i> JMC 1255	1.56	6.25	0.39	0.78	50
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703	0.39	1.56	0.20	0.78	6.25
<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC 15700	1.56	3.13	3.13	3.13	3.13
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC 15707	6.25	6.25	6.25	3.13	25
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i> ATCC 25526	3.13	6.25	3.13	3.13	12.5
<i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM 1132	12.5	50	25	12.5	100
<i>Lactobacillus brevis</i> subsp. <i>brevis</i> JCM 1059	25	12.5	25	3.13	25
<i>Lactobacillus casei</i> subsp. <i>casei</i> JCM 1134	0.39	1.56	0.78	0.20	6.25
<i>Lactobacillus fermentum</i> JCM 1173	6.25	12.5	25	1.56	50
<i>Lactobacillus plantarum</i> JCM 1149	25	25	50	6.25	50
<i>Lactobacillus reuteri</i> JCM 1112	6.25	25	12.5	1.56	100
<i>Lactobacillus salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> JCM 1231	0.78	3.13	0.78	0.39	6.25

Table 2. Antibacterial spectrum of NM394 against gram-negative anaerobic bacteria compared with those of other agents

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	NM394	ofloxacin	ciprofloxacin	tosufloxacin	floxacin
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	0.10	0.78	0.05	0.39	0.78
<i>Veillonella disper</i> ATCC 17748	0.20	0.78	0.05	0.20	1.56
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 5562	3.13	1.56	3.13	0.39	6.25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	3.13	1.56	3.13	0.39	6.25
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 0558	1.56	1.56	3.13	0.39	6.25
<i>Bacteroides fragilis</i> NCTC 10581	3.13	3.13	3.13	0.78	6.25
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 30079	50	6.25	25	3.13	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 30144	12.5	3.13	12.5	1.56	6.25
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 7955	6.25	3.13	12.5	1.56	6.25
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 10150	3.13	3.13	6.25	0.78	6.25
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	1.56	3.13	3.13	1.56	6.25
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC 8503	1.56	3.13	3.13	1.56	6.25
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483	12.5	12.5	12.5	3.13	25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	12.5	12.5	12.5	1.56	25
<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC 8492	6.25	6.25	6.25	1.56	12.5
<i>Bacteroides eggerthii</i> ATCC 27754	6.25	6.25	12.5	1.56	12.5
<i>Bacteroides gracilis</i> GAI 10428	0.39	0.39	0.20	0.39	0.39
<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC 10941	$\leq 0.025$	0.20	$\leq 0.025$	0.05	0.20
<i>Prevotella oris</i> ATCC 33573	0.20	0.78	0.39	0.39	3.13
<i>Prevotella oralis</i> ATCC 33269	0.78	3.13	1.56	0.78	12.5
<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303	6.25	12.5	25	6.25	12.5
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611	0.20	0.78	0.39	0.78	3.13
<i>Prevotella corporis</i> GAI 91000	0.05	0.78	0.05	$\leq 0.025$	3.13
<i>Prevotella buccae</i> ATCC 33574	0.78	1.56	1.56	0.78	3.13
<i>Prevotella heparinolytica</i> ATCC 35895	0.78	0.78	1.56	0.39	6.25
<i>Prevotella melaninogenica</i> GAI 5490	0.39	0.78	0.78	0.78	3.13
<i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277	0.10	0.20	0.10	0.10	0.39
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> ATCC 25260	0.20	0.78	0.39	0.39	6.25
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586	0.39	1.56	1.56	0.39	6.25
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	3.13	6.25	6.25	3.13	25
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ATCC 25286	0.39	1.56	0.39	0.20	6.25
<i>Bilophila wadsworthia</i> WAL 7959	0.39	0.20	0.10	0.39	1.56
<i>Desulfomonas pigra</i> DSM 749	0.10	0.10	$\leq 0.025$	0.05	0.05
<i>Capnocytophaga ochracea</i> GAI 5586	0.10	0.39	0.05	0.05	0.39

Table 3-1. *In vitro* activity of NM394 against clinical isolates of anaerobic bacteria compared with those of four other fluoroquinolones

Organism (No. of strains tested)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	50%	90%
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (20)	NM394	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
	ofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.05 ~ 0.78	0.39	0.39
	tosufloxacin	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
	floxacin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (27)	NM394	0.2 ~ 0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	3.13 ~ 25	6.25	12.5
	ciprofloxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	tosufloxacin	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
	floxacin	6.25 ~ 100	12.5	25
<i>Peptostreptococcus magnus</i> (38)	NM394	0.05 ~ 0.39	0.1	0.39
	ofloxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2
	tosufloxacin	0.05 ~ 0.39	0.1	0.39
	floxacin	0.78 ~ 6.25	0.78	6.25
<i>Clostridium difficile</i> (26)	NM394	3.13 ~ 6.25	6.25	6.25
	ofloxacin	6.25 ~ 12.5	6.25	12.5
	ciprofloxacin	6.25 ~ 12.5	6.25	6.25
	tosufloxacin	1.56 ~ 3.13	1.56	1.56
	floxacin	12.5 ~ 25	25	25

Table 3-1. Continued

Organism (No. of strains tested)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		Range	50%	90%	
<i>Clostridium perfringens</i> (14)	NM394	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2	
	ofloxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78	
	ciprofloxacin	0.2 ~ 0.39	0.2	0.39	
	tosufloxacin	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2	
	fleroxacin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78	
<i>Mobiluncus</i> spp. (24)	NM394	0.2 ~ 0.78	0.78	0.78	
	ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	
	ciprofloxacin	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78	
	tosufloxacin	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39	
	fleroxacin	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25	
<i>Gardnerella vaginalis</i> (16)	NM394	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13	
	ofloxacin	3.13 ~ 6.25	6.25	6.25	
	ciprofloxacin	3.13 ~ 6.25	3.13	6.25	
	tosufloxacin	3.13 ~ 3.13	3.13	3.13	
	fleroxacin	6.25 ~ 12.5	12.5	12.5	
<i>Bacteroides fragilis</i> (66)	NM394	1.56 ~ 100	3.13	50	
	ofloxacin	0.78 ~ 100	3.13	25	
	ciprofloxacin	1.56 ~ >100	3.13	50	
	tosufloxacin	0.39 ~ 25	0.78	6.25	
	fleroxacin	6.25 ~ 100	6.25	25	

Table 3-2. *In vitro* activity of NM394 against clinical isolates compared with those of four other fluoroquinolones

Organism (No. of strains tested)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		Range	50%	90%	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (45)	NM394	3.13 ~ >100	12.5	50	
	ofloxacin	1.56 ~ 100	6.25	25	
	ciprofloxacin	3.13 ~ >100	12.5	50	
	tosufloxacin	0.39 ~ 25	1.56	3.13	
	fleroxacin	6.25 ~ 100	25	25	
<i>Bacteroides ovatus</i> (8)	NM394	12.5 ~ >100	50	>100	
	ofloxacin	6.25 ~ >100	12.5	>100	
	ciprofloxacin	12.5 ~ >100	25	>100	
	tosufloxacin	0.78 ~ 25	3.13	25	
	fleroxacin	25 ~ >100	25	>100	
imipenem-resistant <i>Bacteroides fragilis</i> group organism (20)	NM394	1.56 ~ 100	12.5	25	
	ofloxacin	1.56 ~ 50	6.25	12.5	
	ciprofloxacin	3.13 ~ 50	12.5	25	
	tosufloxacin	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25	
	fleroxacin	3.13 ~ 50	6.25	25	
<i>Prevotella bivia</i> (51)	NM394	0.39 ~ 25	6.25	6.25	
	ofloxacin	0.78 ~ 12.5	6.25	12.5	
	ciprofloxacin	0.39 ~ 50	12.5	25	
	tosufloxacin	0.39 ~ 12.5	6.25	6.25	
	fleroxacin	1.56 ~ 25	12.5	12.5	
<i>Prevotella intermedia</i> (23)	NM394	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39	
	ofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	
	ciprofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78	
	tosufloxacin	0.1 ~ 0.78	0.78	0.78	
	fleroxacin	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13	
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (20)	NM394	$\leq 0.025$ ~ 0.2	0.1	0.2	
	ofloxacin	$\leq 0.025$ ~ 0.39	0.2	0.39	
	ciprofloxacin	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39	
	tosufloxacin	$\leq 0.025$ ~ 0.39	0.1	0.2	
	fleroxacin	$\leq 0.025$ ~ 3.13	1.56	1.56	
<i>Fusobacterium</i> spp. (12)	NM394	$\leq 0.025$ ~ 1.56	0.39	0.78	
	ofloxacin	$\leq 0.025$ ~ 1.56	1.56	1.56	
	ciprofloxacin	0.05 ~ 1.56	1.56	1.56	
	tosufloxacin	$\leq 0.025$ ~ 0.78	0.39	0.78	
	fleroxacin	$\leq 0.025$ ~ 6.25	6.25	6.25	

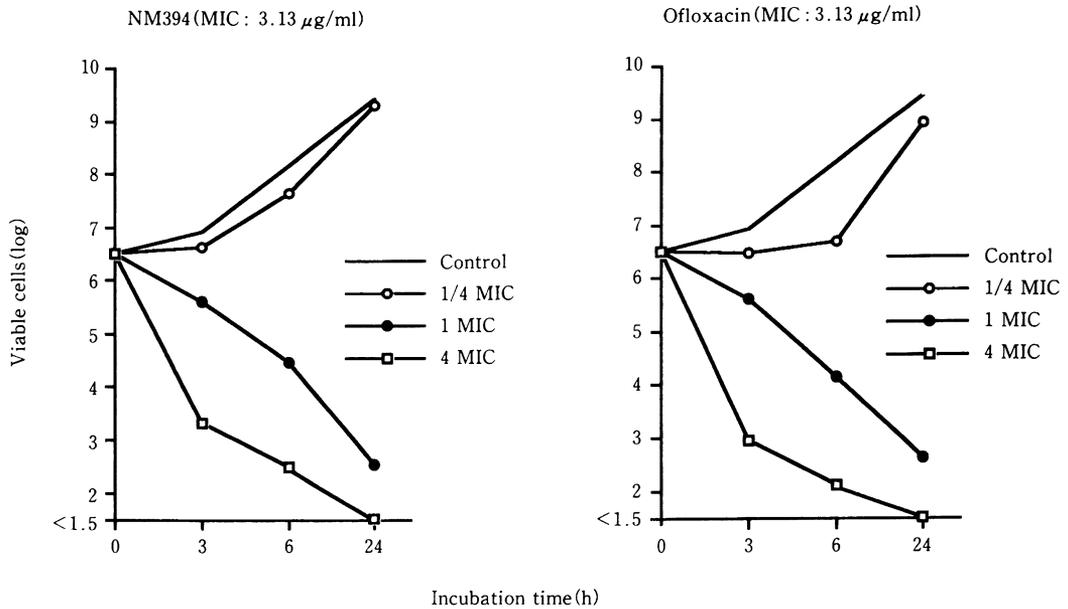


Fig. 1 Bactericidal activity of NM394 and ofloxacin against *Bacteroides fragilis* GAI 5562

Table 4. Emergence of *Clostridium difficile* in mouse caecum contents after the 5 days dosing of NM441, ofloxacin and ampicillin

Antimicrobial*	Route	Days after completing administration	No. of <i>Clostridium difficile</i> (colony forming units/g of caecum content)						
			<math>< 10^2</math>	$10^2$	$10^3$	$10^4$	$10^5$	$10^6$	$\geq 10^7$
NM441	p.o.	1-day	4	1					
		7-day	5						
ofloxacin	p.o.	1-day	5						
		7-day	5						
ampicillin	p.o.	1-day							5
		7-day		1	4				
control (no drug)		1-day	5						
		7-day	5						

\* Five mice (ddY strain) received each antimicrobial at a dose of 20 mg/kg twice a day for 5 days. p.o.: per os.

が認められ、24時間目においても菌の再増殖はみられなかった (Fig. 1)。

#### 4 抗菌薬連続投与によるマウス盲腸内での *C. difficile* の異常増殖

NM441 投与群のマウス盲腸内からは OFLX 投与群と同様に、抗菌薬投与終了1日目と7日目において *C. difficile* はほとんど検出されなかった (Table 4)。

### III. 考 察

広範囲な嫌気性菌菌種を用いた今回の検討において NM394 は嫌気性菌全般に対して CPFX とほぼ同等の *in vitro* 抗菌力を示し、一部のグラム陰性桿菌に対しては CPFX を上回る抗菌力を有していた。また、殺菌効果は OFLX と同等であった。これらの成績は、NM441 が CPFX と同等かそれを上回る治療効果を発揮する可能性を示唆する。

一方、既存のキノロン系抗菌薬の嫌気性菌感染症に対する位置づけは必ずしも高いものではない<sup>5)</sup>。その理由としては、嫌気性菌感染症の中では最も検出頻度が高い *B. fragilis* に対する抗菌力がまだ不十分であることが第一に挙げられる。キノロン系抗菌薬全般の傾向として、常用量内服後に得られる薬剤の血清ピーク値が  $2\mu\text{g/ml}$  前後であることから、MIC 値はこれを下回ることが期待されるが、この系統のほとんどの薬剤は *B. fragilis* に対して血清ピーク値を下回る MIC<sub>90</sub> (90%の菌株を発育阻止する濃度) 値を達成できていない<sup>5,6)</sup>。

NM441 においても1回 300mg の経口投与においてヒト血清中濃度が  $2\mu\text{g/ml}$  に達せず、*B. fragilis* に対する MIC<sub>50</sub> (50%の菌株を発育阻止する濃度) 値は CPFX と同様に  $3.13\mu\text{g/ml}$  であることから、*B. fragilis* に対する臨床効果は CPFX と同様にあまり大きな期待はでき

ないことが予測される。しかし、*B. fragilis* group や *P. bivia* を除く多くの嫌気性グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌、グラム陽性桿菌および *Clostridium perfringens* に対しては MIC<sub>90</sub>値が 0.78 $\mu$ g/ml 以下であることから、これらの菌種による嫌気性菌感染症には NM441 が臨床効果を発揮する可能性が示唆される。

NM441 の経口投与が腸管内での *C. difficile* の異常増殖を惹起しやすいか否かをマウスを実験モデルとして検討したところ、OFLX と同様に *C. difficile* はほとんど盲腸内から検出されなかった。このことは、NM441 の投与を行っても既存のキノロン系抗菌薬と同様に *C. difficile* の腸管内での異常増殖は極めて少ないことを示唆するものと思われた。

## 文 献

- 1) 名出頼男, 副島林造: 第 42 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。NM441, 名古屋, 1994
- 2) 青木 誠, 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵: 化学療法剤投与によるマウス盲腸内 *Clostridium difficile* の変動について。Chemotherapy 33: 617~624, 1985
- 3) 嫌気性菌 MIC 測定検討委員会(委員長 小酒井望): 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23: 559~560, 1979
- 4) 加藤直樹, 加藤はる, 田中香お里, 渡辺邦友, 上野一恵: 新注射用セファロsporin系抗菌薬 FK037 の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemotherapy 42: 37~45, 1994
- 5) Wexler H M, Molitoris E, Finegold S M: *In vitro* activities of three of the newer quinolones against anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 36: 239~243, 1992
- 6) Goldstein E J C, Citron D M: Comparative activity of ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, temafloxacin, CI-960, CI-990, and WIN 57273 against anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 36: 1158~1162, 1992

## The *in vitro* activity of NM441, a new quinolone, against anaerobic bacteria

Naoki Kato, Haru Kato, Kaori Tanaka-Bandoh, Kunitomo Watanabe and Kazue Ueno

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

40 Tukasa-machi, Gifu 500, Japan

The *in vitro* activity of NM394, an active metabolite of a new quinolone NM441, was compared with those of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), and fleroxacin (FLRX) against anaerobic bacteria and fastidious facultative anaerobes. NM394 had broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative reference strains of anaerobes, inhibiting most strains of anaerobic bacteria at 3.13 $\mu$ g/ml or less. NM394 had, however, weak activity against *Clostridium* spp. and a part of *Bacteroides fragilis* group organisms. Susceptibility testing against fresh clinical isolates of anaerobic bacteria exhibited that NM394 was as active as CPFX and TFLX but more active than OFLX and FLRX against *Peptostreptococcus* spp. and gram-positive rods and that NM394 was very potent against gram-negative anaerobic rods (MICs for 90% strains, 0.78 $\mu$ g/ml or less) except the *B. fragilis* group and *Prevotella bivia*, although NM394 had weak activity against the *B. fragilis* group. These results suggest that NM394 is as active as CPFX against anaerobic bacteria. Animal model experiments showed that NM441 did not provoke overgrowth of *Clostridium difficile* in the intestine of mice.