

新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の *in vivo* 抗菌力

山本隆雄・福田秀行・庭田 寧・富澤 寛・保坂雅喜・大森康男

杏林製薬株式会社中央研究所*

新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の各種動物感染モデルにおける *in vivo* 効果を levofloxacin (LVFX), sparfloxacin (SPFX), ciprofloxacin (CPFX) および metronidazole を対照薬剤として検討し、以下の結果を得た。

1. マウス実験の全身感染モデルにおける GFLX の感染防御効果は、CPFX 感受性および耐性 *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* (*S. aureus*) に対して LVFX および CPFX より優れ、SPFX と同等であった。*Streptococcus pneumoniae* に対して試験した新キノロン系抗菌薬の中で最も優れた効果を示した。グラム陰性菌のうち *Escherichia coli* に対しては SPFX より劣るが、LVFX および CPFX と同程度の効果を示し、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては対照薬剤と同等の効果を示した。

2. GFLX は、*S. pneumoniae* を感染菌とした経鼻肺感染モデルにおいて対照薬剤と比較して3倍以上優れた効果を示した。また、*Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 噴霧肺感染モデルでは CPFX より約3倍優れ、LVFX および SPFX と同等の治療効果を示した。

3. *E. coli* による尿路感染モデルに対する GFLX の治療効果は SPFX、LVFX および CPFX と同等であった。

4. *S. aureus* によるマウス皮膚感染モデルに対して GFLX は、SPFX、LVFX および CPFX と比較して同等以上の治療効果を示した。

5. *S. aureus* および *Bacteroides fragilis* によるラットポーチ内感染モデルにおいて GFLX は、ポーチ内の菌に対し強い殺菌作用を示した。

以上の結果から、GFLX は各種グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌による動物感染モデルにおいて有効性を示し、特にグラム陽性菌による感染症に対して、従来の新キノロン系抗菌薬よりも有用な薬剤であることが示唆された。

Key words : gatifloxacin, ニューキノロン薬, *in vivo* 抗菌力

Gatifloxacin (GFLX) は杏林製薬株式会社で合成された新フルオロメトキシ抗菌薬である。GFLX は、7 位に 3-メチルピペラジニル基、8 位にメトキシ基を導入したことにより、従来のキノロン系抗菌薬よりグラム陽性菌、嫌気性菌およびマイコプラズマに対する抗菌活性が増強され¹⁻³⁾、さらにマウスを用いた各種実験の感染モデルにおいて ciprofloxacin (CPFX)、ofloxacin 等に比べて優れた効果が認められている^{1,3,4)}。また、各種実験動物およびヒトにおいて良好な経口吸収性および組織移行性を示すことが報告されている^{5,6)}。

今回我々は、マウスを用いた全身感染モデルおよび呼吸器、尿路、皮膚の各局所感染モデル、さらにラットを用いたポーチ内感染モデルに対する GFLX の有効性について、sparfloxacin (SPFX)、levofloxacin (LVFX)、

CPFX および嫌気性菌に優れた抗菌力を示す metronidazole を比較薬剤として検討したので、その成績について報告する。

I. 材料および方法

1. 使用薬剤

GFLX (Lot No. G155311, Lot No. K939931, Lot No. G3X5321), SPFX (Lot No. K929911), LVFX (Lot No. D495317) および CPFX (Lot No. K595317, Lot No. K5Z9911, Lot No. K9299121) は杏林製薬(株)で合成されたものを用いた。Metronidazole はシグマ社から購入したものを用いた。各薬剤はいずれも力価の明らかなものを使用し、濃度および投与量は化合物 base の値として表示した。

また、免疫低下マウスを作製するため、免疫抑制剤として cyclophosphamide (シグマ社：以下CY) を用いた。

2. 使用動物

全身感染モデルにはICR系マウス(雄性, 4週齢, 日本エスエルシー)を1群10匹, 呼吸器感染モデルにはICR系マウス(雄性および雌性, 4週齢, 日本エスエルシー)を1群5匹, 尿路感染モデルにはICR系マウス(雌性, 4週齢, 日本エスエルシー)を1群8匹, 皮膚感染モデルにはICR系マウス(雄性, 6週齢, 日本エスエルシー)を1群8匹用いた。ポーチ内感染モデルにはWistar系ラット(雄性, 8週齢, 日本医科学動物資材研究所)を1群3匹用いた。

Streptococcus pneumoniae による呼吸器感染モデルに用いた免疫低下マウスは、感染4日前にCYを250mg/kg腹腔内に投与することにより作製した。

3. 使用菌株

当研究所保存のグラム陽性菌2菌種6菌株, グラム陰性菌4菌種5菌株を用いた。すなわち, 全身感染モデルには, *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* (*S. aureus*) J-12, *S. aureus* KYR-5 (CPFX耐性株), *S. pneumoniae* Type III, *Escherichia coli* ML4707 および *Pseudomonas aeruginosa* IID1210 を, 呼吸器感染には *S. pneumoniae* KY9 および *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (*K. pneumoniae*) B54 を, 尿路感染には *E. coli* KU3 を, 皮膚感染には *S. aureus* No. 35 を, ポーチ内感染には *S. aureus* Smith および *Bacteroides fragilis* 2 を用いた。

4. 抗菌力測定

日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法^{7,8)}に準じ寒天平板希釈法にて行った。感受性測定用培地として *B. fragilis* には GAM agar (日水製薬), *S. pneumoniae* には馬脱繊維血を5%添加した Mueller Hinton medium (MHM, Difco), その他の菌についてはMHMを用いた。なお, *B. fragilis* の培養は, GasPak system (BBL Microbiology Systems) 内で行った。

5. マウス全身感染

S. aureus J-12 および *S. aureus* KYR-5 は10% gastric mucin を含む生理食塩水, *S. pneumoniae* Type III および *E. coli* ML4707 は生理食塩水, *P. aeruginosa* IID1210 は5% gastric mucin を含む生理食塩水に懸濁し, それぞれ0.5mLを腹腔内に接種した。

菌接種1時間後に薬剤を1回経口投与し, 感染7日後のマウス生存数から Probit法あるいは Logit法により50%有効用量(ED_{50})を算出し, 治療効果を判定した。

6. マウス呼吸器感染

S. pneumoniae 肺感染モデルは免疫低下マウスを用いて作製した。エーテル麻酔を施したマウスに馬脱繊維血を5%

添加した Mueller Hinton broth (Difco) で1夜培養した *S. pneumoniae* KY9 の菌液0.03mL (2.4×10^6 CFU/mouse) を経鼻感染させた。感染当日から1日1回3日間薬剤を経口投与した。

K. pneumoniae 肺感染モデルは正常マウスを用いて作製した。生理食塩水で 2.0×10^6 CFU/mL に調製した *K. pneumoniae* B54 の菌液を, ネブライザーを用いて噴霧感染装置(池本理化)内で30分間噴霧することにより感染を惹起させた。感染翌日から1日1回3日間薬剤を経口投与した。

両モデルとも, 感染7日後の生存数から Probit法により ED_{50} 値を算出し, 治療効果を判定した。

7. マウス尿路感染

感染の前日より給水制限したマウスにエーテル麻酔を施し, 下腹部を圧迫して強制的に排尿させた後, 生理食塩水に懸濁した *E. coli* KU3 の菌液0.05mL (1.4×10^7 CFU/mouse) 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。直ちに, 外尿道口をクリップで1時間閉塞することにより感染を惹起させた。

感染翌日から1日1回3日間, 1mg/kgあるいは5mg/kgの用量で薬剤を経口投与した。

薬剤の最終投与翌日に腎内生菌数を測定して治療効果を判定した。なお, 腎内生菌数は両腎を摘出し, 生理食塩水を加えてホモジナイズ後, 寒天平板塗抹法により測定した。

8. マウス皮膚感染

マウス背部の毛を刈り, 皮下に *S. aureus* No. 35 の菌懸濁液を 3×10^6 CFU/mouse 接種して皮下膿瘍を作製した。感染0, 3, 6時間後の3回, 薬剤を経口投与した。

治療効果は, 感染2日後に, 膿瘍の最大径とこれに直交する径を測定し, その平均値を膿瘍径として判定した。

9. ラットポーチ内感染

ラットの背部皮下に空気20mLを注射してポーチを作り, この中にクロトン油1%を含むオリーブ油を1mL注入して無菌的浸出性炎症ポーチを作製した。ポーチ作製8日後に, 生理食塩水を用いて菌液を調製し, *S. aureus* Smith では 1.9×10^8 CFU/rat, *B. fragilis* 2 では 3.7×10^6 CFU/rat をポーチ内に接種して感染を惹起させた。感染2時間後に *S. aureus* では50mg/kg, *B. fragilis* では25mg/kgの用量で薬剤を1回経口投与した。

ポーチ内生菌数を経時的に測定して治療効果を判定した。なお, 生菌数測定培地として, *S. aureus* にはハートインフュージョン寒天培地(栄研), *B. fragilis* には GAM agar (日水製薬)を用いた。

10. 統計解析法

マウス尿路感染および皮膚感染モデルにおける各治療群間の有意差検定は Tukey法により行ない, ポーチ内感染モデルにおける統計解析には Dunnett法を用いた。

II. 実験結果

1. マウス全身感染モデルに対する感染防御効果

マウス全身感染モデルに対する GFLX の感染防御効果を Table 1 に示した。

グラム陽性菌である *S. aureus* J-12 および CPFIX 耐性 *S. aureus* KYR-5 両株による感染に対する GFLX の ED₅₀ 値はそれぞれ 2.8mg/kg および 18mg/kg であり、GFLX は SPFX とほぼ同等、LVFX の 3~4 倍、CPFIX の 6~20 倍以上優れた効果を示した。

また、*S. pneumoniae* Type III による感染では、GFLX の ED₅₀ 値は 27mg/kg であり、SPFX と比較して約 3 倍優れた効果を示した。なお、本菌による感染に対して LVFX および CPFIX の ED₅₀ 値は >200mg/kg となり、GFLX より 7 倍以上効果が低かった。

一方、グラム陰性菌による感染モデルにおいて GFLX

は、*E. coli* ML4707 に対し SPFX と比較して劣るものの、LVFX および CPFIX と同等、*P. aeruginosa* IID1210 に対しても他剤と同等の効果を示した。

2. マウス呼吸器感染モデルに対する治療効果

S. pneumoniae および *K. pneumoniae* によるマウス肺感染モデルに対する GFLX の治療効果を Table 2 に示した。

S. pneumoniae KY9 による感染に対して GFLX の ED₅₀ 値は 23mg/kg/dose であり、SPFX の 71mg/kg/dose、LVFX の 190mg/kg/dose に比べそれぞれ約 3 倍および約 8 倍優れた効果を示した。なお、本菌による感染に対して CPFIX の ED₅₀ 値は >400mg/kg/dose であり GFLX より 17 倍以上効果が低かった。

K. pneumoniae B54 による感染に対して GFLX の ED₅₀ 値は 4.4mg/kg/dose であり、SPFX および LVFX と同等、CPFIX の約 3 倍優れた効果を示した。

Table 1. Protective effect of gatifloxacin on experimental systemic infection in mice¹⁾

Organisms	Challenge dose (CFU/mouse)	Drugs*	MIC (μg/mL)	ED ₅₀ [95% confidence limits] ²⁾ (mg/kg)
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> J-12	3.9 × 10 ⁷	gatifloxacin	0.05	2.8 [1.5~5.2]
		sparfloxacin	0.025	2.4 [1.7~3.5]
		levofloxacin	0.10	8.8 [6.0~12]
		ciprofloxacin	0.20	17 [12~24]
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> KYR-5	6.0 × 10 ⁷	gatifloxacin	0.78	18 [13~30]
		sparfloxacin	1.56	13 [8.9~19]
		levofloxacin	3.13	76 [58~98]
		ciprofloxacin	6.25	>400
<i>S. pneumoniae</i> Type III	2.5 × 10 ³	gatifloxacin	0.10	27 [19~39]
		sparfloxacin	0.10	78 [54~120]
		levofloxacin	0.78	>200
		ciprofloxacin	0.39	>200
<i>E. coli</i> ML4707	5.3 × 10 ⁶	gatifloxacin	0.0125	0.69 [0.58~0.82]
		sparfloxacin	≤0.0063	0.28 [0.22~0.36]
		levofloxacin	0.025	0.51 [0.39~0.65]
		ciprofloxacin	≤0.0063	0.94 [0.74~1.2]
<i>P. aeruginosa</i> IID1210	1.4 × 10 ⁵	gatifloxacin	0.78	13 [7.1~21]
		sparfloxacin	0.78	15 [11~22]
		levofloxacin	0.78	24 [15~35]
		ciprofloxacin	0.20	9.7 [6.1~14]

¹⁾ n=10

²⁾ Probit method or logit method.

* Drugs were administered orally 1 h after infection.

Table 2. Therapeutic effect of gatifloxacin on experimental pneumonia in mice¹⁾

Organisms	Drugs*	MIC (μg/mL)	ED ₅₀ [95% confidence limits] ²⁾ (mg/kg/dose)
<i>S. pneumoniae</i> KY9	gatifloxacin	0.39	23 [11~48]
	sparfloxacin	0.39	71 [45~110]
	levofloxacin	1.56	190 [110~420]
	ciprofloxacin	1.56	>400
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> B54	gatifloxacin	0.05	4.4 [2.8~7.0]
	sparfloxacin	0.025	3.8 [2.5~5.9]
	levofloxacin	0.025	5.1 [3.3~7.9]
	ciprofloxacin	0.0125	12 [6.5~22]

¹⁾ n=5

²⁾ Probit method

* Drugs were administered orally once a day for 3 days (on days 1, 2 and 3) after infection.

3. マウス尿路感染モデルに対する治療効果

E. coli KU3によるマウス尿路感染モデルに対するGFLXの治療効果をFig. 1に示した。

5mg/kg/dayで治療した場合、いずれの薬剤でも非投与群と比較して有意な ($P < 0.01$) 治療効果を示した。しかし、薬剤投与量を1mg/kg/dayに下げた場合、LVFXおよびCPFXでは5mg/kg/day投与群と比較して腎内生菌数の減少度が約10倍低下した。一方、GFLX投与群では1mg/kg/dayの投与でも平均腎内生菌数が 2.9×10^3 CFUまで減少し、5mg/kg/day投与と同様に有意な ($P < 0.01$) 治療効果が得られた。なお、各薬剤投与群における治療効果に有意差は認められなかった。

4. マウス皮膚感染モデルに対する治療効果

S. aureus No. 35によるマウス皮膚感染モデルに対する治療効果をFig. 2に示した。

マウス皮膚感染モデルに対し、CPFXを除く全ての薬剤投与群において皮下膿瘍の縮小効果がみられた。20 mg/kg/dose投与群ではGFLXはLVFX ($P < 0.05$) およびCPFX ($P < 0.01$) と比較して有意に優れた効果を

示し、また50mg/kg/dose投与群では全ての薬剤投与群と比較して有意 ($P < 0.01$) に優れた効果を示した。

5. ラットポーチ内感染に対する治療効果

ラットポーチ内感染に対するGFLXの治療効果をFig. 3に示した。

S. aureus Smithによる感染ラットにGFLXを50mg/kg経口投与したところ、6時間後には有意 ($P < 0.01$) な生菌数の減少がみられた。24時間後に $3 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ CFU/mLまでポーチ内生菌数が減少したが、48時間後には再増殖が起こっていた。SPFXも薬剤投与6時間後には生菌数が減少し、24時間後の生菌数はGFLXと同程度であった。48時間後にはGFLX投与群で再増殖がみられたのに対し、SPFXは48時間後まで増殖抑制効果が持続した。一方、CPFX投与ではほとんど生菌数の減少はみられなかった。

B. fragilis 2に対しGFLXは強い殺菌作用を示し、その効果は24時間後までmetronidazoleよりも有意 ($P < 0.01$) に優れていた。一方、CPFXでは効果がみられず、薬剤非投与群と同様の生菌数変動を示した。

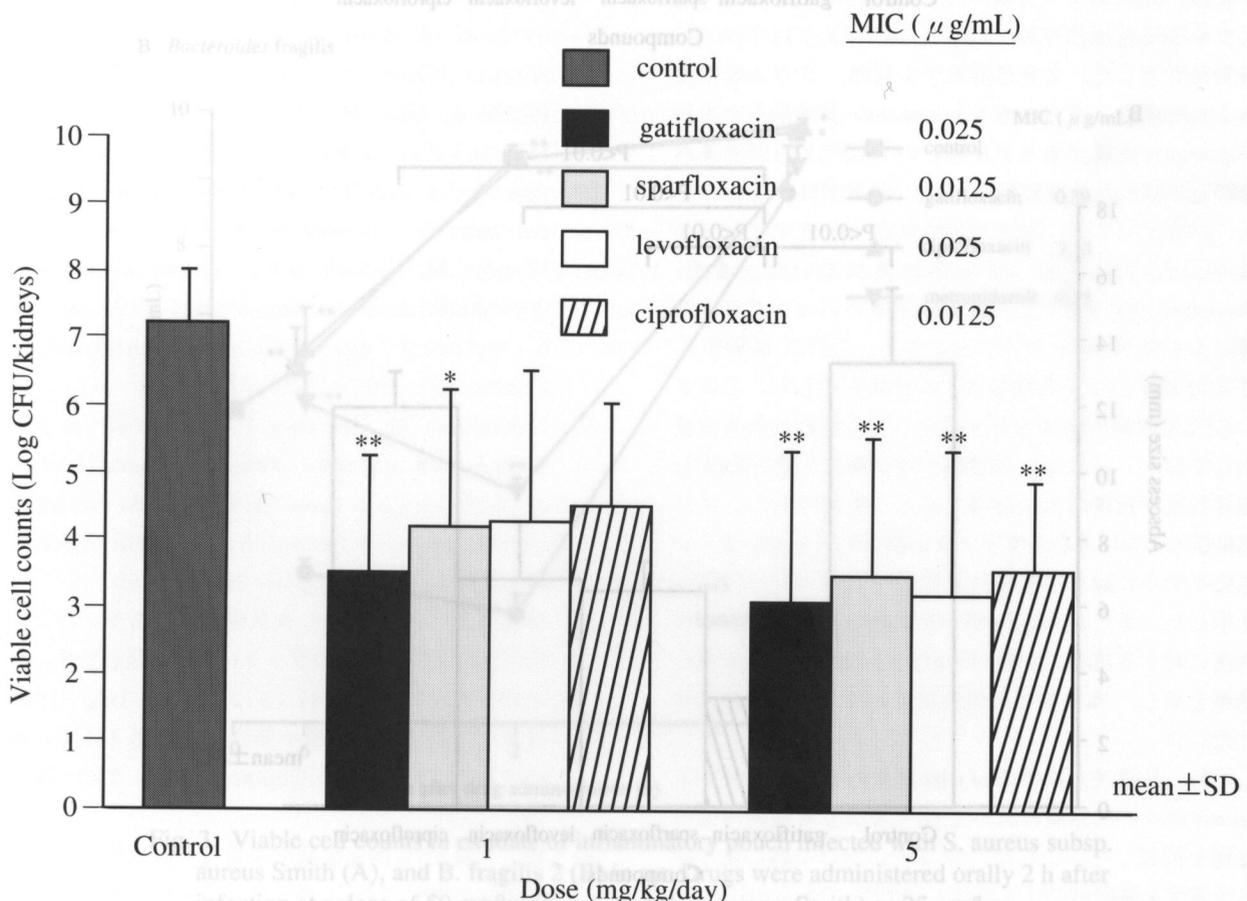


Fig. 1. Therapeutic effect of gatifloxacin and other fluoroquinolones on experimental urinary tract infections caused by *E. coli* KU3 in mice ($n=8$). Drugs were administered orally from day after infection for 3 days. Statistical analysis vs. control group using Tukey's test was indicated (* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$).

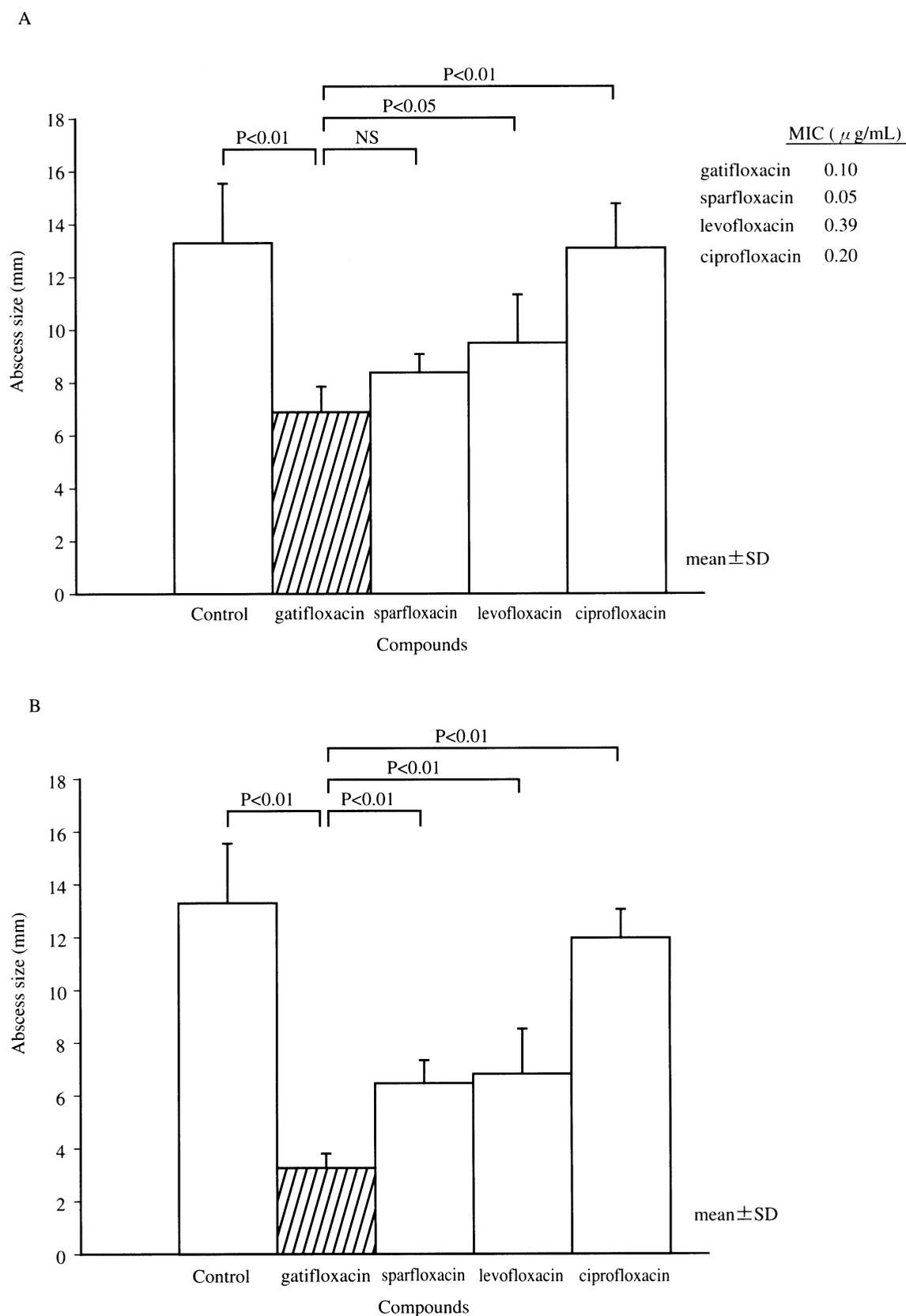
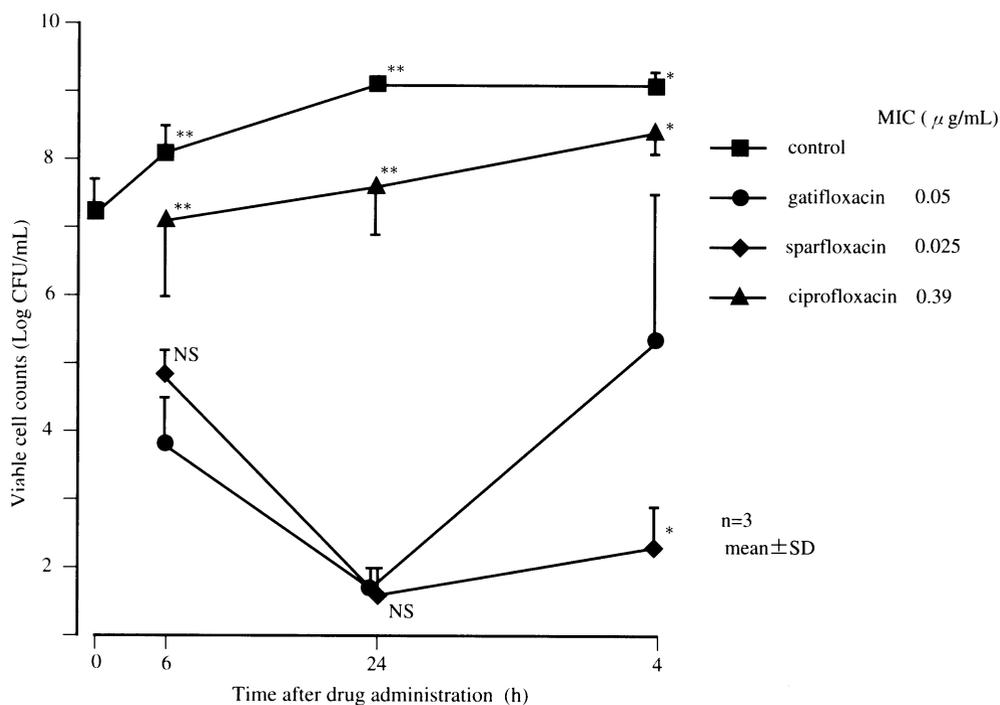


Fig. 2. Therapeutic effect of gatifloxacin and other fluoroquinolones on experimental skin infection with *S. aureus* subsp. *aureus* No.35 in mice (n=8). Drugs were administered orally three times at a dose of 20 mg/kg/dose (A), and 50 mg/kg/dose (B). Statistical analysis using Tukey's test was indicated.

A *Staphylococcus aureus* subsp. aureus



B *Bacteroides fragilis*

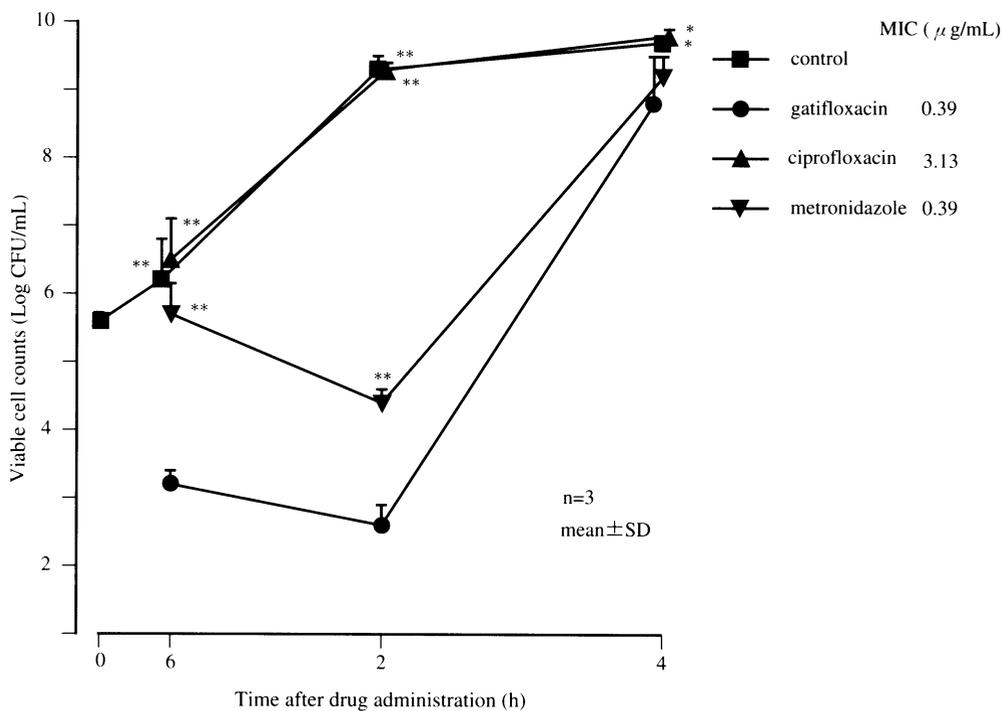


Fig. 3. Viable cell counts in exudate of inflammatory pouch infected with *S. aureus* subsp. aureus Smith (A), and *B. fragilis* 2 (B) in rat. Drugs were administered orally 2 h after infection at a dose of 50 mg/kg (*S. aureus* subsp. aureus Smith) or 25 mg/kg (*B. fragilis* 2). Statistical analysis vs. gatifloxacin using Dunnett's test was indicated (NS: not significant, * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$).

Ⅲ. 考 察

新キノロン系抗菌薬 GFLX は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し^{1,2)}、各種実験動物において優れた経口吸収性および組織移行性を示す⁶⁾ことが報告されている。この GFLX の *in vitro* 抗菌力、薬物動態が生体内でどのように反映されるかを知る目的でマウスおよびラットを用いた各種実験的感染症に対する効果を調べた。

グラム陽性菌、陰性菌あわせて5菌株によるマウス全身感染のうち、グラム陰性菌による感染に対して GFLX は SPFX、LVFX および CPFX とほぼ同等の効果を示した。一方、グラム陽性菌の *S. pneumoniae* による感染に対して GFLX は SPFX、LVFX および CPFX と比較して最も優れた感染防御効果を示した。また、CPFX 耐性株を含む *S. aureus* に対しても LVFX および CPFX より優れ、SPFX と同程度の防御効果を示した。このことは、GFLX の特徴であるグラム陽性菌に対する強い抗菌力と良好な体内動態が反映されたものと推察され、特に *S. pneumoniae* に対する強い感染防御効果は本薬剤の特徴であると考えられた。

呼吸器、尿路および皮膚の各マウス局所感染モデルに対しても GFLX は SPFX、LVFX、CPFX と同等以上の治療効果を示した。全身感染モデル同様、グラム陽性菌による局所感染、すなわち *S. pneumoniae* 肺感染モデルおよび *S. aureus* 皮膚感染モデルにおいて GFLX は対照薬剤と比較して優れた治療効果を示し、前者では SPFX の約3倍、LVFX および CPFX の8倍以上、後者では LVFX および CPFX と比較して有意に優れていた。また、*K. pneumoniae* 肺感染や *E. coli* 尿路感染といったグラム陰性菌による局所感染モデルにおいても、GFLX は SPFX、LVFX および CPFX と同等以上の効果を示した。このように GFLX は局所感染モデルにおいても優れた治療成績を示しており、これは、本薬剤の持つ優れた経口吸収性、組織移行性が反映された結果であると推察された。マウス感染症モデルのみならずラットを用いた *S. aureus* ポーチ内感染モデルに対しても GFLX は CPFX より強い殺菌作用を示した。また *B. fragilis* ポーチ内感染モデルでは、嫌気性菌に対する抗菌力が強い metronidazole よりも優れた効果を示し、本薬剤の嫌気性菌に対する有効性が示唆された。

しかし、GFLX と同等の *in vitro* 抗菌力を示す SPFX は、*S. aureus* ポーチ内感染において GFLX よりも長時間菌の再増殖を抑制した。これは、ラットにおける経口投与時の血中濃度半減期が GFLX では 1.6 時間⁶⁾ であるのに対し、SPFX では GFLX の約2倍の 3.8 時間⁶⁾ であることが反映したものと考えられた。

本研究において得られた GFLX の *in vivo* 効果は、既に報告されている各種実験感染モデルにおける結果と一致

しており¹⁴⁾ 本薬剤が各種感染症モデルに対し、新キノロン系抗菌薬の中でも優れた効果を示すことが確認された。特に *S. aureus* および *S. pneumoniae* といったグラム陽性菌や嫌気性菌感染に対する有効性は GFLX の特徴の一つと考えられた。

GFLX は、マウスやラットと同様ヒトにおいても経口投与後に速やかに吸収され、そのほとんどが代謝を受けず未変化体として尿中に排泄されることが報告されている⁵⁾。今回、GFLX がマウス全身感染、マウス呼吸器感染、皮膚感染、尿路感染およびラットポーチ内感染モデルの各局所感染に対し優れた治療効果を示したことは GFLX のヒトでの有用性を示唆していると考えられた。

文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- 2) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antimicrobial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 3) Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 875~883, 1994
- 4) Hosaka M, Kinoshita S, Toyama A, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293~301, 1995
- 5) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 39: 2635-2640, 1995
- 6) 草嶋久生, 石田了三, 大久保秀夫: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin のラットにおける吸収特性。日本化学療法学会雑誌 47 (S-2): 161~165, 1999
- 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) 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
- 9) 中村信一, 黒部暢之, 大植富夫, 他: Sparfloxacin の各種動物における吸収, 分布および排泄。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 123~130, 1991

In vivo antibacterial activity of gatifloxacin

Takao Yamamoto, Hideyuki Fukuda, Yasushi Niwata,
Hiroshi Tomizawa, Masaki Hosaka, and Yasuo Oomori

Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.,
2399-1 Mitarai, Nogi-machi, Shimotsuga-gun,
Tochigi 329-0114, Japan

In vivo antibacterial activity of gatifloxacin (GFLX) on experimental infections was compared with that of sparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), and metronidazole.

1. In systemic infection in mice, the protective effect of GFLX against *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*, (*S. aureus*) including a CPFX-resistant strain, was superior to that of LVFX and CPFX and similar to that of SPFX. Against *Streptococcus pneumoniae* infection, GFLX was the most effective of the quinolones tested. The efficacy of GFLX on *Escherichia coli* infection was inferior to that of SPFX, but comparable to those of LVFX and CPFX. GFLX showed efficacy similar to the other quinolones against *Pseudomonas aeruginosa* infection.

2. The therapeutic effect of GFLX on pneumonia caused by *S. pneumoniae* in mice was more than three times superior to that of the other quinolones. Against pneumonia with *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, GFLX showed efficacy about three times higher than CPFX, and similar to LVFX and SPFX.

3. In urinary tract infection with *E. coli* in mice, the efficacy of GFLX was comparable to that of other quinolones tested.

4. The therapeutic efficacy of GFLX on skin infection with *S. aureus* in mice was similar or superior to that of SPFX, LVFX, and CPFX.

5. In rat inflammatory pouch infections, GFLX was more effective than CPFX against *S. aureus*, and more effective than CPFX and metronidazole against *Bacteroides fragilis*.

These results indicate that GFLX may be useful against infections caused by various pathogens, including gram-positive cocci and anaerobes.