

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

福田秀行・大森康男・山本隆雄・

安江徳太郎・富澤 寛・堀 閑子・保坂雅喜

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 *in vitro* 抗菌力について他の新キノロン系抗菌薬との比較を行った。

GFLXはグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌および *Mycobacterium* spp. に対して幅広く強い抗菌力を示した。 *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* および *Streptococcus pneumoniae* を含む臨床分離のグラム陽性菌に対する GFLX の抗菌力は norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX) および levofloxacin (LVFX) より優れ, tosufloxacin (TFLX) および sparfloxacin (SPFX) と同等であった。腸内細菌科およびブドウ糖非発酵桿菌を含む臨床分離のグラム陰性菌に対する GFLX の抗菌力は NFLX, SPFX および LVFX と同等で, CPFX および TFLX よりやや劣っていた。 *Haemophilus influenzae* の臨床分離株に対する GFLX の抗菌力は NFLX, CPFX, SPFX および TFLX より優れ, LVFX と同等であった。臨床分離の *Mycoplasma pneumoniae* および *Ureaplasma urealyticum* に対する GFLX の抗菌力は, CPFX より優れ, SPFX と同等であった。

GFLX の抗菌力は, 培地の種類, 接種菌量, 培地の pH, ヒト血清および尿による影響を受けなかった。一方, Mg^{++} の添加により抗菌力の低下が認められたが, これは CPFX と同程度であった。

Key words : gatifloxacin, 新キノロン系抗菌薬, *in vitro* 抗菌力

Gatifloxacin (GFLX) は, 杏林製薬株式会社で開発中の新フルオロメトキシキノロン抗菌薬である。本薬剤は1位にシクロプロピル基, 6位にフルオロ基を有するキノロン環を基本骨格として7位に3-メチルピペラジニル基, および8位にメトキシ基を有することが構造上の特徴となっている。GFLX の *in vitro* 抗菌力についてはすでにいくつかの報告がなされており, 特にグラム陽性菌, 嫌気性菌, 抗酸菌, マイコプラズマに対して ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin 等と比較して, 優れていることが明らかとされている¹⁾。今回我々は標準株および近年分離された株を含む臨床分離株に対する GFLX の *in vitro* 抗菌力を測定し, 種々の新キノロン系抗菌薬 [norfloxacin (NFLX), levofloxacin (LVFX), CPFX, sparfloxacin (SPFX), tosufloxacin (TFLX)] と比較した。さらに GFLX の抗菌力に及ぼす諸因子の影響について CPFX と比較したので報告する。

I. 材料と方法

1. 試験薬剤

GFLX (Lot No. G155311, Lot No. K939931,

Lot No. G3X5321), NFLX (Lot No. O968630), LVFX (Lot No. D495317), CPFX (Lot No. K595317, Lot No. K5Z9911, Lot No. K9299121), SPFX (Lot No. K929911, Lot No. D375317) および TFLX (Lot No. G819010, Lot No. K235317) は杏林製薬株式会社で合成したものを使用した。Erythromycin (EM) は Sigma 社より購入し使用した。各薬剤は, いずれも力価の明らかなものを使用し, 濃度は化合物の base の値として表示した。

2. 使用菌株

Mycoplasma pneumoniae は長崎大学医学部第二内科, 原耕平教授 (現, 長崎大学医学部名誉教授) より, *Ureaplasma urealyticum* は岐阜大学医学部泌尿器科, 河田幸道教授よりそれぞれ分与を受けた。その他の臨床分離株は1987~1995年に日本国内の医療機関において分離された株を, 標準株は当社中央研究所保存株を用いた。

3. 感受性測定および使用培地

Mycobacterium spp., *M. pneumoniae*, *U. urealyticum* を除く各種細菌に関しては日本化学療法学会標準法^{6,7)} に準じて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

感受性測定培地としては通常、Mueller-Hinton medium (MHM, Difco) を用いた。ただし、*Streptococcus* spp. および *Enterococcus* spp. には馬脱繊維血（日本バイオテスト研究所）を5%添加したMHMを用いた。また、*Haemophilus* spp. では熱変性させた馬脱繊維血を5%含むチョコレート寒天培地を使用した。また、嫌気性菌には GAM agar（日水製薬）を使用した。

前培養は Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) を用いた。ただし、*Streptococcus* spp. および *Enterococcus* spp. には MHB に馬脱繊維血を5%添加し用いた。*Haemophilus* spp. および嫌気性菌には、5% Fildes extract (OXOID) を含む Brain Heart Infusion broth (Difco) および GAM broth（日水製薬）をそれぞれ用いた。

前培養された菌液を MHB で約 10^6 CFU/mL に希釈した。この菌希釈液を薬剤含有培地に $5 \mu\text{L}$ ずつ接種し、 37°C で 18~20 時間培養を行い、被験菌の発育の認められない最小濃度を MIC とした。ただし、*Haemophilus* spp. は GasPak system (BBL) を用いた微好気的条件下で、また嫌気性菌は嫌気的条件下でそれぞれ培養した。

M. pneumoniae および *U. urealyticum* に対しては感受性測定培地として Chanock 培地⁸⁾ および Taylor-Robinson 培地⁹⁾ をそれぞれ用いた。前培養は、感受性測定培地と同一培地を用いて 37°C でを行い、培地が *M. pneumoniae* では黄変、*U. urealyticum* では赤変したことを

菌の増殖の指標とした。前培養で増殖を確認した菌液を 100 倍希釈し、薬剤含有培地に接種した。 37°C で培養を行い、薬剤無添加の対照培地の色調に変化が認められた時に薬剤含有培地において色調変化が全く認められなかった最小薬剤濃度を MIC とした。

Mycobacterium spp. では感受性測定培地として Mycobacteria 7H11 agar (Difco) に Middlebrook OADC enrichment (Difco) を 10%, glycerol を 0.5% 添加したものをを用いた。Middlebrook 7H9 broth (Difco) に Middlebrook ADC enrichment (Difco) を 10% 添加した液体培地に被験菌を約 10^6 CFU/mL に懸濁し接種菌液とした。この接種菌液を薬剤含有培地に $5 \mu\text{L}$ 接種し、 CO_2 インキュベーター中 37°C で 1 週間培養を行った。被験菌の発育の認められない最小薬剤濃度を MIC とした。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

Staphylococcus aureus subsp. *aureus* (*S. aureus*) 209P, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 および *Pseudomonas aeruginosa* IFO12689 を用いて以下の検討を行った。

(1) 培地の種類

MHM (Difco), Modified Mueller-Hinton agar (MMH, 日水製薬), Trypto-Soya agar (TSA, 日水製薬), Nutrient agar (NA, 日水製薬), Heart Infusion agar (HIA, 日水製薬), および Brain Heart Infusion agar (BHIA, 日水製薬) の 6 種類の培地を

Table 1. Antibacterial spectrum of gatifloxacin against aerobic bacteria

Organisms	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
	gatifloxacin	ciprofloxacin	levofloxacin	sparfloxacin	tosufloxacin
<i>B. subtilis</i> PCI219	0.0125	0.025	0.05	0.0125	0.0125
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> 209P	0.05	0.10	0.10	0.025	0.0125
<i>S. epidermidis</i> IID866	0.05	0.10	0.10	0.05	0.05
<i>S. pneumoniae</i> IID552	0.20	0.39	0.78	0.78	0.20
<i>S. pneumoniae</i> Type III	0.05	0.20	0.20	0.10	0.05
<i>S. pyogenes</i> IID692	0.39	0.78	0.78	0.78	0.20
<i>S. pyogenes</i> S-8	0.20	0.39	0.39	0.39	0.10
<i>E. faecalis</i> IID682	0.39	0.78	0.78	0.78	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.0063	≤ 0.0063	≤ 0.0063	0.0125	0.0125
<i>E. coli</i> ATCC10536	0.0125	≤ 0.0063	0.025	≤ 0.0063	≤ 0.0063
<i>E. coli</i> ML4707	≤ 0.0063	≤ 0.0063	0.0125	≤ 0.0063	0.0125
<i>P. vulgaris</i> IF03167	0.025	≤ 0.0063	0.0125	0.10	0.025
<i>P. mirabilis</i> IID994	0.025	0.0125	0.025	0.05	0.05
<i>E. cloacae</i> IID977	0.05	0.0125	0.05	0.05	0.025
<i>C. freundii</i> IID976	0.025	≤ 0.0063	0.025	0.025	0.0125
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> KY64	0.0125	≤ 0.0063	0.025	0.0125	≤ 0.0063
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> 1-220S	0.10	0.025	0.05	0.05	0.025
<i>S. choleraesuis</i> subsp. <i>choleraesuis</i> serovar <i>enteritidis</i> IID604	0.025	0.0125	0.05	0.025	0.025
<i>S. sonnei</i> IID969	0.0125	≤ 0.0063	0.0125	≤ 0.0063	≤ 0.0063
<i>S. marcescens</i> IID618	0.10	0.025	0.05	0.10	0.05
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0.78	0.10	0.39	0.39	0.20
<i>P. aeruginosa</i> V-1	0.20	0.05	0.20	0.10	0.05
<i>P. aeruginosa</i> IF012689	0.78	0.20	0.78	0.78	0.20
<i>P. aeruginosa</i> IID1210	0.78	0.20	0.78	0.78	0.39
<i>B. cepacia</i> GIFU518	0.78	0.39	0.78	0.39	0.39
<i>S. maltophilia</i> GIFU2491	0.10	0.39	0.39	0.05	0.05
<i>A. baumannii</i> IID876	0.025	0.10	0.10	0.0125	0.025
<i>A. faecalis</i> 0114002	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39

用い、約 10^8 CFU/mLに調製した菌液を $5\mu\text{L}$ 接種しMICを測定した。

(2) 接種菌量

一晚培養した菌液を約 10^8 ~ 10^9 CFU/mLの菌量に調製し、その $5\mu\text{L}$ をMHMに接種してMICを測定した。

(3) 培地のpH

pH6.0~8.0に調製したMHMに、約 10^8 CFU/mLの菌液を $5\mu\text{L}$ 接種しMICを測定した。

(4) 金属イオン

塩化ナトリウム、塩化カルシウムおよび塩化マグネシウムをそれぞれ所定量添加したMHMに約 10^8 CFU/mLに調製した菌液を $5\mu\text{L}$ 接種しMICを測定した。

(5) 血清

人血清(コンセーラ, 日水製薬)を50%添加したMHBに、最終菌量が約 10^8 CFU/mLになるよう菌を接種し、日本化学療法学会標準法の微量液体希釈法¹⁰⁾に準じMICを測定した。

(6) 尿

成人男子尿(pH6.5)を $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターで濾過滅菌し培地として使用した。この培地に最終菌量が約 10^8 ~ 10^9 CFU/mLになるよう菌を接種し、液体希釈法によりMICを測定した。なお、対照としてpHを6.5に調製したMHBを用いて同様にMICを測定した。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトル(標準株に対する抗菌力)

Table 1~3にGFLXおよび比較薬剤の標準株に対する*in vitro*抗菌力を示した。GFLXはグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌および非定型抗酸菌に対して幅広く強い抗菌力を示した。*S. aureus*および*Streptococcus pneumoniae*を含むグラム陽性菌に対するGFLXのMICは0.0125~0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、LVFXおよびCPFXよりやや優れ、SPFXとはほぼ同等でTFLXよりやや劣っていた。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌および腸内細菌科を含む各種グラム陰性菌に対するMICは ≤ 0.0063 ~0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、GFLXの抗菌力はLVFXおよびSPFXとはほぼ同等でCPFXおよびTFLXよりやや劣っていた。嫌気性菌に対するMICは0.20~3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でCPFX, LVFXおよびSPFXより優れ、TFLXとはほぼ同等であった。*Mycobacterium* spp.に対するGFLXの抗菌力は、*Mycobacterium avium* subsp. *avium* ATCC15769に対してはSPFXと同等であったが、その他の株に対しては比較薬剤の中で最も優れた抗菌活性を示した。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

日本国内の医療機関において分離された13菌種308株の臨床分離株に対するGFLXおよび比較薬剤の抗菌力をTable 4に示した。NFLX感受性(NFLXのMICが6.25

Table 2. Antibacterial spectrum of gatifloxacin against anaerobic bacteria

Organisms	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
	gatifloxacin	ciprofloxacin	levofloxacin	sparfloxacin	tosufloxacin
<i>B. fragilis</i> GM7000	0.39	6.25	1.56	0.78	0.39
<i>B. fragilis</i> 0558	0.20	3.13	0.78	0.78	0.20
<i>B. fragilis</i> 25285	0.39	3.13	0.78	0.78	0.39
<i>B. distasonis</i> 8503	0.20	3.13	0.78	0.78	0.39
<i>B. thetaiotaomicron</i> 0661	1.56	25	6.25	1.56	0.78
<i>B. vulgatus</i> KYA29327	0.39	12.5	1.56	0.78	0.39
<i>P. bivia</i>	1.56	12.5	3.13	6.25	1.56
<i>P. disiens</i>	0.39	1.56	0.78	6.25	1.56
<i>P. melaninogenica</i> GAI0410	0.39	1.56	0.78	3.13	0.78
<i>F. mortiferum</i> 4249	0.39	1.56	1.56	3.13	0.78
<i>F. varium</i> KYA8501	3.13	12.5	6.25	12.5	3.13
<i>F. nucleatum</i>	3.13	12.5	6.25	12.5	3.13
<i>C. difficile</i> I-E	1.56	12.5	6.25	6.25	1.56
<i>C. perfringens</i> KYA13123	0.39	0.39	0.39	0.39	0.20
<i>C. ramosum</i>	1.56	6.25	6.25	1.56	0.78

Table 3. Antibacterial spectrum of gatifloxacin against *Mycobacterium* spp.

Organisms	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
	gatifloxacin	ciprofloxacin	levofloxacin	sparfloxacin	tosufloxacin
<i>M. avium</i> subsp. <i>avium</i> ATCC15769	6.25	25	12.5	6.25	>50
<i>M. intracellulare</i> ATCC15985	3.13	12.5	12.5	6.25	>50
<i>M. kansasii</i> ATCC12478	0.10	0.78	0.78	0.20	6.25
<i>M. fortuitum</i> subsp. <i>fortuitum</i> ATCC6841	0.10	0.39	0.20	0.20	0.78

Table 4-1. Antibacterial activities of gatifloxacin and other drugs against clinical isolates

Organisms (No. of isolates)	Compound	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		range	MIC ₇₀	MIC ₉₀
norfloxacin-susceptible <i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> (27) (MIC of NFLX $\leq 3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$)	gatifloxacin	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	norfloxacin	0.20 ~ 3.13	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
	tosufloxacin	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	sparfloxacin	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	levofloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
norfloxacin-resistant <i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> (22) (MIC of NFLX $\geq 12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$)	gatifloxacin	0.20 ~ 25	3.13	25
	norfloxacin	12.5 ~ >100	>100	>100
	ciprofloxacin	1.56 ~ >100	50	>100
	tosufloxacin	0.10 ~ >50	6.25	>50
	sparfloxacin	0.10 ~ 100	12.5	50
	levofloxacin	0.39 ~ >100	12.5	50
<i>S. epidermidis</i> (20)	gatifloxacin	0.10 ~ 25	0.20	6.25
	norfloxacin	0.39 ~ >100	0.78	100
	ciprofloxacin	0.20 ~ >100	0.39	25
	tosufloxacin	0.05 ~ 50	0.10	6.25
	sparfloxacin	0.10 ~ >100	0.10	6.25
	levofloxacin	0.20 ~ >100	0.39	25
<i>S. pneumoniae</i> (26)	gatifloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
	norfloxacin	3.13 ~ 50	12.5	50
	ciprofloxacin	0.20 ~ 3.13	1.56	3.13
	tosufloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
	sparfloxacin	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
	levofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>E. faecalis</i> (25)	gatifloxacin	0.39 ~ 100	0.78	12.5
	norfloxacin	3.13 ~ >100	6.25	>100
	ciprofloxacin	0.78 ~ >100	3.13	50
	tosufloxacin	0.20 ~ >50	0.39	25
	sparfloxacin	0.39 ~ 100	0.78	25
	levofloxacin	0.78 ~ >100	3.13	25
<i>E. faecium</i> (15)	gatifloxacin	0.39 ~ 25	0.78	12.5
	norfloxacin	3.13 ~ >100	6.25	>100
	ciprofloxacin	0.78 ~ >100	3.13	100
	tosufloxacin	0.39 ~ 50	0.78	25
	sparfloxacin	0.39 ~ 50	0.78	12.5
	levofloxacin	0.78 ~ 50	3.13	25

$\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下) *S. aureus* 27株に対するGFLXのMIC₉₀は0.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、NFLX、CPFLEXおよびLVFXより優れ、TFLXおよびSPFXより1管劣る抗菌力を示した。NFLX耐性(NFLXのMICが12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上)の*S. aureus* 22株に対するGFLXの抗菌力は他の薬剤と同様にNFLX感受性*S. aureus*に対するよりも大きく低下するが、MIC₉₀が25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と試験した新キノロン系抗菌薬の中で最も優れた抗菌力を示した。*S. epidermidis* 20株に対するMIC₉₀は6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でNFLX、CPFLEXおよびLVFXより優れ、TFLXおよびSPFXと同等の抗菌力を示した。*S. pneumoniae* 26株に対するGFLXのMIC₉₀は0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、NFLX、CPFLEX、SPFXおよびLVFXより優れ、TFLXと同等の抗菌力を示した。*Enterococcus faecalis* 25株に対して、各新キノロン系抗菌薬のMIC₉₀は12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上となり、キノロン耐性株の存在が認められた。MIC₉₀を比較するとGFLXで0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、NFLX、CPFLEXおよびLVFXより優れ、SPFXと同等で、TFLX

より1管劣っていた。*Enterococcus faecium* 15株に対してもGFLXのMIC₉₀は12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と比較的高い値を示したが、MIC₉₀は0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でNFLX、CPFLEXおよびLVFXより優れ、TFLXおよびSPFXと同等の抗菌力を示した。

E. coli 27株に対するGFLXのMIC₉₀は0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でNFLXより優れ、CPFLEXおよびLVFXと同等でTFLXおよびSPFXより1管劣っていた。*Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 24株に対するGFLXのMIC₉₀は1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でNFLX、CPFLEX、SPFXおよびLVFXと同等でTFLXより1管劣っていた。NFLX感受性(NFLXのMICが6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下)*P. aeruginosa* 20株に対してGFLXのMIC₉₀は3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となりCPFLEX、TFLXより劣るが、LVFXと同等でNFLX、SPFXより優れた抗菌力を示した。NFLX耐性(NFLXのMICが12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上)の*P. aeruginosa* 20株に対するGFLXのMIC₉₀およびMIC₉₀はそれぞれ25および50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で比較薬剤と同

様にこれら菌株に対する抗菌力は弱かった。*Stenotrophomonas maltophilia* 14株に対するGFLXのMIC₉₀は6.25 µg/mLとなり、その抗菌力は、TFLXおよびSPFXより劣り、NFLX、CPFXおよびLVFXより優れていた。*Haemophilus influenzae* 10株に対するGFLXのMIC₉₀は0.78 µg/mLでLVFXと同等で比較薬剤の中で最も優れた抗菌力を示した。*Bacteroides fragilis* 27株に

するGFLXのMIC₉₀は1.56 µg/mLでNFLX、CPFXおよびLVFXより優れ、TFLXおよびSPFXと同等の強い抗菌力を示した。*M. pneumoniae* 18株全てに対してGFLXは0.05 µg/mLで発育を阻止し、薬剤のMIC₉₀を比較するとEMより劣るが、CPFXおよびSPFXより優れていた。*U. urealyticum* 13株に対するGFLXのMIC₉₀は0.78 µg/mLでCPFXおよびEMより優れ、SPFXと同等の

Table 4-2. Antibacterial activities of gatifloxacin and other drugs against clinical isolates

Organisms (No. of isolates)	Compound	MIC (µg/mL)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i> (27)	gatifloxacin	0.0125~0.39	0.025	0.39
	norfloxacin	0.025~0.78	0.10	0.78
	ciprofloxacin	0.0125~0.39	0.025	0.39
	tosufloxacin	≤0.0063~0.20	0.025	0.20
	sparfloxacin	≤0.0063~0.20	0.025	0.20
	levofloxacin	0.0125~0.39	0.05	0.39
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> (24)	gatifloxacin	0.05~25	0.10	1.56
	norfloxacin	0.025~>100	0.10	1.56
	ciprofloxacin	0.025~100	0.05	1.56
	tosufloxacin	0.025~50	0.025	0.78
	sparfloxacin	0.025~50	0.05	1.56
	levofloxacin	0.05~50	0.10	1.56
norfloxacin-susceptible <i>P. aeruginosa</i> (20) (MIC of NFLX ≤6.25 µg/mL)	gatifloxacin	0.39~6.25	1.56	3.13
	norfloxacin	0.39~6.25	1.56	6.25
	ciprofloxacin	0.05~1.56	0.20	0.78
	tosufloxacin	0.10~3.13	0.39	1.56
	sparfloxacin	0.39~6.25	1.56	6.25
	levofloxacin	0.39~6.25	1.56	3.13
norfloxacin-resistant <i>P. aeruginosa</i> (20) (MIC of NFLX ≥12.5 µg/mL)	gatifloxacin	12.5~>100	25	50
	norfloxacin	12.5~>100	50	>100
	ciprofloxacin	6.25~>100	25	50
	tosufloxacin	3.13~>50	50	>50
	sparfloxacin	12.5~>100	50	100
	levofloxacin	12.5~>100	50	100
<i>S. maltophilia</i> (14)	gatifloxacin	0.20~12.5	0.78	6.25
	norfloxacin	3.13~100	12.5	100
	ciprofloxacin	0.78~25	3.13	25
	tosufloxacin	0.10~6.25	0.39	3.13
	sparfloxacin	0.10~3.13	0.39	3.13
	levofloxacin	0.39~12.5	0.78	12.5
<i>H. influenzae</i> (10)	gatifloxacin	≤0.0063~0.78	0.0125	0.78
	norfloxacin	0.05~12.5	0.05	12.5
	ciprofloxacin	≤0.0063~3.13	0.0125	3.13
	tosufloxacin	≤0.0063~1.56	≤0.0063	1.56
	sparfloxacin	≤0.0063~6.25	≤0.0063	3.13
	levofloxacin	≤0.0063~1.56	0.0125	0.78
<i>B. fragilis</i> (27)	gatifloxacin	0.20~1.56	0.39	1.56
	norfloxacin	25~>100	50	>100
	ciprofloxacin	3.13~50	6.25	25
	tosufloxacin	0.39~3.13	0.39	1.56
	sparfloxacin	0.39~3.13	1.56	1.56
	levofloxacin	0.39~6.25	1.56	6.25
<i>M. pneumoniae</i> (18)	gatifloxacin	0.05	0.05	0.05
	ciprofloxacin	0.39~0.78	0.39	0.78
	sparfloxacin	0.05~0.10	0.05	0.10
	erythromycin	≤0.0016~0.0063	0.0032	0.0032
<i>U. urealyticum</i> (13)	gatifloxacin	0.10~0.78	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.78~3.13	3.13	3.13
	sparfloxacin	0.10~0.78	0.39	0.78
	erythromycin	0.39~3.13	1.56	3.13

抗菌力を示した。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

GFLXの抗菌力はCPFXと同様に培地の種類、接種菌量、培地のpH、人血清および尿の影響をほとんど受けなかった (Table 5~7, 9, 10)。金属イオンの影響につ

いては、培地にMgCl₂を5mM添加した場合、グラム陰性菌に対する抗菌力の低下が認められた (Table 8)。

III. 考 察

GFLXはグラム陽性菌、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性

Table 5. Influence of various media on antibacterial activity of gatifloxacin

Organisms	Medium	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		gatifloxacin	ciprofloxacin
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> 209P	MHM	0.05	0.20
	MMH	0.05	0.20
	TSA	0.05	0.20
	NA	0.05	0.20
	HIA	0.05	0.20
	BHIA	0.05	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	MHM	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	MMH	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	TSA	0.0125	≤ 0.0063
	NA	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	HIA	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	BHIA	0.0125	0.0125
<i>P. aeruginosa</i> IF012689	MHM	1.56	0.20
	MMH	1.56	0.20
	TSA	1.56	0.39
	NA	1.56	0.20
	HIA	1.56	0.20
	BHIA	1.56	0.39

MHA: Mueller-Hinton medium; MMH: Modified Mueller-Hinton agar; TSA: Trypto-Soya agar; NA: Nutrient agar; HIA: Heart Infusion agar; BHIA: Brain Heart Infusion agar.

Table 6. Influence of inoculum size on antibacterial activity of gatifloxacin

Organisms	Inoculum size (CFU/mL)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		gatifloxacin	ciprofloxacin
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> 209P	10 ⁸	0.05	0.20
	10 ⁷	0.05	0.20
	10 ⁶	0.05	0.20
	10 ⁵	0.025	0.10
	10 ⁴	0.025	0.10
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	10 ⁸	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	10 ⁷	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	10 ⁶	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	10 ⁵	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	10 ⁴	≤ 0.0063	≤ 0.0063
<i>P. aeruginosa</i> IF012689	10 ⁸	1.56	0.20
	10 ⁷	1.56	0.20
	10 ⁶	1.56	0.20
	10 ⁵	1.56	0.20
	10 ⁴	0.78	0.20

Table 7. Influence of medium pH on antibacterial activity of gatifloxacin

Organisms	Medium pH	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		gatifloxacin	ciprofloxacin
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> 209P	6.0	0.05	0.20
	7.0	0.05	0.20
	8.0	0.05	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.0	0.0125	0.025
	7.0	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	8.0	≤ 0.0063	≤ 0.0063
<i>P. aeruginosa</i> IF012689	6.0	3.13	0.39
	7.0	1.56	0.20
	8.0	1.56	0.20

Table 8. Influence of metal ion on antibacterial activity of gatifloxacin

Organisms	Metal ion (concentration)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		gatifloxacin	ciprofloxacin
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> 209P	None	0.05	0.20
	NaCl 0.5 %	0.05	0.20
	2.0 %	0.05	0.20
	CaCl ₂ 0.5mM	0.05	0.20
	5.0mM	0.05	0.20
	MgCl ₂ 0.5mM	0.05	0.20
	5.0mM	0.10	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	None	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	NaCl 0.5 %	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	2.0 %	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	CaCl ₂ 0.5mM	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	5.0mM	0.0125	≤ 0.0063
	MgCl ₂ 0.5mM	0.0125	≤ 0.0063
	5.0mM	0.025	0.0125
<i>P. aeruginosa</i> IF012689	None	1.56	0.20
	NaCl 0.5 %	1.56	0.20
	2.0 %	1.56	0.20
	CaCl ₂ 0.5mM	1.56	0.39
	5.0mM	3.13	0.39
	MgCl ₂ 0.5mM	3.13	0.39
	5.0mM	6.25	0.78

Table 9. Influence of human serum on antibacterial activity of gatifloxacin

Organisms	Human serum (%)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		gatifloxacin	ciprofloxacin
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> 209P	0	0.05	0.20
	50	0.05	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0	0.0032	≤ 0.0016
	50	0.0032	≤ 0.0016
<i>P. aeruginosa</i> IF012689	0	0.78	0.10
	50	0.78	0.20

菌, 嫌気性菌さらには *Mycobacterium* spp. にわたる幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有していた。グラム陽性菌の臨床分離株に対する GFLX の抗菌力は TFLX および SPFX とほぼ同等で, NFLX, CPFEX および LVFX より優れていた。特に NFLX 耐性の *S. aureus* に対しては比較した新キノロン系抗菌薬の中で最も高い活性を示した。またグラム陰性菌の臨床分離株に対して GFLX の抗菌力は CPFEX および TFLX より若干劣る傾向が認められたが, NFLX, SPFX および LVFX とほぼ同等の抗菌力を示した。しかし, NFLX 耐性の *P. aeruginosa* に対しては他の新キノロン系抗菌薬と同様に抗菌力は弱かった。*B. fragilis* に対しては比較した新キノロン系抗菌薬の中で SPFX および TFLX とともに優れた抗菌力を示した。また, GFLX は *M. pneumoniae* および *U. urealyticum* に対しても, SPFX とほぼ同等の抗菌力を示した。この様に, GFLX は従来の新キノロン系抗菌薬と比べ, グラム陽性菌, 嫌気性菌およびマイコプラズマに対し強い抗菌力を有することが明らかとなった。これらの結果はすでに報告されている成績とほぼ一致するものであり^{1,3,5}, 従来の新キノロン系抗菌薬が十分な薬効を示さなかった *S. pneumoniae* を含むグラム陽性菌, 嫌気性菌, *M. pneumoniae* および *U. urealyticum* を起因菌とする感染症に対して良好な臨床

効果が期待できると考えられる。

GFLX は *Mycobacterium* spp. に対して抗菌力を有することが報告されている²。我々の今回の検討においても *Mycobacterium* spp. に対する GFLX の MIC は 0.10~6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で比較した新キノロン系抗菌薬の中で最も優れていたことから, 抗酸菌感染症に対する有効性も示唆された。

GFLX の抗菌力は, 培地の種類, 接種菌量, 培地の pH, 人血清および尿の影響をほとんど受けなかったが, 培地中の金属イオンの影響を受けた。すなわち培地に MgCl_2 を添加した場合に, 抗菌力の低下が認められた。キノロン系抗菌薬では, 金属イオンとのキレートによりその抗菌力に影響がでることが報告されている¹¹。GFLX の場合, MgCl_2 添加による抗菌力低下は CPFEX とほぼ同等であった。

この様に GFLX は幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し, 特に従来の新キノロン系抗菌薬に比べ, 嫌気性菌, グラム陽性菌およびマイコプラズマに対して強い抗菌力を示すことから, 呼吸器感染症を始めとする各種細菌感染症治療において有効性が期待される薬剤と考えられる。

Table 10. Influence of human urine on antibacterial activity of gatifloxacin

Organisms	Medium pH	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
		gatifloxacin		ciprofloxacin	
		MHB	Urine	MHB	Urine
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i> 209P	6.5	0.05	0.10	0.20	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.5	0.025	0.025	0.0063	0.0125
<i>P. aeruginosa</i> IF012689	6.5	0.78	1.56	0.20	0.39

MHB: Mueller-Hinton broth

文 献

- 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
- Tomioka H, Saito H, Sato K: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, sparfloxacin, and ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1259~1263, 1993
- Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 594~601, 1994
- 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
- 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
- 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
- 日本化学療法学会嫌気性菌 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
- Osada Y, Ogawa H: Antimycoplasmal activity

- of ofloxacin (DL-8280). *Antimicrob Agents Chemother* 23: 509~511, 1983
- 9) Taylor-Robinson D, Martin-Bourgon C, Watanabe T, et al: Isolation of *T-mycoplasmas* from dogs and squirrel monkeys: Biological and serological comparison with those isolated from man and cattle. *J Gen Microb* 68: 97~107, 1971
- 10) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会: 微量液体希釈法によるMIC測定法(微量液体希釈法) - 日本化学療法学会標準法 -。 *Chemotherapy* 38: 103~105, 1990
- 11) Timmers K, Sternhlonz R: Ionization and divalent cation dissociation constants of nalidixic acid and oxolinic acid. *Bioorganic Chem* 9: 145~155, 1978

The *in vitro* antibacterial activity of gatifloxacin, a new quinolone antimicrobial agent

Hideyuki Fukuda, Yasuo Oomori, Takao Yamamoto,
Tokutaro Yasue, Hiroshi Tomizawa, Shizuko Hori, and Masaki Hosaka
Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
2399-1 Mitarai, Nogi-machi, Shimotsuga-gun,
Tochigi 329-0114, Japan

The *in vitro* antibacterial activity of gatifloxacin (GFLX), a new fluoro-methoxy-quinolone agent, was studied and compared with that of other new quinolones.

GFLX showed a broad spectrum of potent antibacterial activity against Gram-positive bacteria, Gram-negative bacteria, anaerobic bacteria, and *Mycobacterium* spp.

The antibacterial activity of GFLX was superior to that of norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX), and levofloxacin (LVFX), and comparable to that of tosufloxacin (TFLX) and sparfloxacin (SPFX) against clinical isolates of Gram-positive bacteria, including *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. Against clinical isolates of Gram-negative bacteria, including the family Enterobacteriaceae and glucose-nonfermentative rods, GFLX possessed the same antibacterial activity as NFLX, SPFX, and LVFX, and only slightly lower activity than CPFX and TFLX. Against *Haemophilus influenzae*, the antibacterial activity of GFLX was superior to that of NFLX, CPFX, TFLX, and SPFX, and comparable to that of LVFX. GFLX showed higher antibacterial activity than CPFX and the same antibacterial activity as SPFX against clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* and *Ureaplasma urealyticum*.

The *in vitro* antibacterial activity of GFLX was not influenced by the type of medium, inoculum size, pH of medium, or addition of human serum or human urine. However, the activity of GFLX decreased in the presence of Mg^{++} , similar to the decrease in activity of CPFX in the same condition.