

新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌作用青木興治・宮崎修一・辻 明良[#]・金子康子・山口恵三・五島瑳智子[#]

東邦大学医学部微生物学教室*

(*現 東邦大学医療短期大学)

新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌作用を, sparfloxacin (SPFX), tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX) 及び ofloxacin (OFLX) を対照薬として比較検討し, 以下の成績を得た。

GFLX は広範囲な抗菌スペクトラムを有し, メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* (MRSA) を含む *Staphylococcus* 属, *Streptococcus* 属及び *Enterococcus* 属などのグラム陽性球菌に対し, CPFX 及び OFLX より強く, SPFX, TFLX と同等の抗菌力を示した。腸内細菌科の菌種, *Pseudomonas aeruginosa* を除くブドウ糖非発酵菌に対しては SPFX, TFLX, CPFX, OFLX と同等の強い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は SPFX, OFLX と同等であった。*Bacteroides fragilis* に対してはいずれの対照薬よりも強い抗菌力を示した。

S. aureus subsp. *aureus* Smith, *Streptococcus pneumoniae* TMS3, *Escherichia coli* C11 及び *P. aeruginosa* E7 を用いたマウス全身感染モデルに対する GFLX の経口投与の治療効果は SPFX と同等であった。*S. pneumoniae* TMS3 感染モデルでは, GFLX は TFLX, OFLX 及び CPFX よりも 5~8 倍優れた効果を示し, *S. aureus* subsp. *aureus* Smith 感染モデルでも OFLX, CPFX よりも 4~8 倍優れた効果を示した。

S. pneumoniae TMS3 を感染菌とする経鼻肺感染モデルにおける GFLX の治療効果は CPFX 及び OFLX より優れていた。

GFLX をマウスに 50mg/kg 経口投与後の血清中, 肺内及び腎内最高濃度は, 各々 $3.86 \pm 0.61 \mu\text{g}/\text{mL}$ (投与 15 分後), $7.80 \pm 6.58 \mu\text{g}/\text{g}$ (2 時間後) 及び $16.49 \pm 4.69 \mu\text{g}/\text{g}$ (30 分後) であった。これらの濃度は腎内濃度を除き OFLX よりも低い値であったが, CPFX, TFLX よりも 2~6 倍高い値であり, SPFX のそれに近似した。本薬の優れた治療効果は, その高い抗菌活性と優れた組織分布によるものと考えられた。

Key words : gatifloxacin, キノロン, *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力, 体内動態

Gatifloxacin (GFLX) は, 杏林製薬 (株) で合成されたキノロン系合成抗菌薬でキノリン骨格の 1 位にシクロプロピル基, 6 位にフッ素, 7 位に 3-メチルピペラジニル基, 8 位にメトキシ基を有する化合物である。本薬は *Streptococcus pneumoniae*, メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* を含むグラム陽性菌及び *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌, 嫌気性菌, マイコプラズマにも幅広く抗菌作用を示し, 各種感染実験でも優れた効果を示すことが知られている¹⁾。またヒトにおいても良好な経口吸収性, 生体内での代謝安定性, 高い尿中排泄が認められている²⁾。

今回, GFLX の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌活性並びにマウ

スにおける体内動態を sparfloxacin (SPFX)³⁾, tosufloxacin (TFLX)⁴⁾, ciprofloxacin (CPFX)⁵⁾ 及び ofloxacin (OFLX)⁶⁾ と比較したので, その成績を報告する。

I. 実験材料及び方法

1. 使用菌株

東邦大学医学部微生物学教室保存の標準菌株並びに 1975 年から 1991 年の間に臨床材料から分離されたグラム陽性菌及びグラム陰性菌を使用した。

2. 使用抗菌薬

GFLX は杏林製薬から分与された原末 (1/2 水和物: Lot

No. G155311) を使用した。SPFX (大日本製薬), TFLX (富山化学), CPFX (バイエル薬品), OFLX (第一製薬) 及び vancomycin (VCM, 塩野義製薬) の各抗菌薬は各社より分与されたものを使用した。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

MIC の測定は, Mueller-Hinton broth (MHB: Difco) を用いて, 日本化学療法学会の微量液体希釈法⁷⁾ に準じて実施した。なお, TFLX は 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度では結晶が析出するため, 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を最高濃度として測定した。なお, 下記の菌種については, 日本化学療法学会の寒天平板希釈法⁸⁾ にて MIC を測定した。

Streptococcus 属及び *Branhamella catarrhalis* に対しては, 5% 馬脱繊維血液を添加した Mueller-Hinton medium (MHM, Difco) を用いた。

Haemophilus influenzae に対しては, MHM に 5% 馬脱繊維血液を添加して作製したチョコレート寒天平板を用いた。

Neisseria gonorrhoeae に対しては, supplement (cocarboxylase 0.001g, glucose 20g, glutamine 0.5g, 蒸留水 100mL) をろ過滅菌後, 2% の割合で GC medium base (Difco) に加えた培地を用い, ローソク培養法にて培養した。

嫌気性菌の場合は, 日本化学療法学会の嫌気性菌の MIC 測定法⁹⁾ に準じて測定した。前培養に GAM ブイヨン (日水), 測定用培地に GAM 寒天培地 (日水) を使用し, 嫌気培養装置内で培養した。

4. マウス実験感染における治療効果

(1) 全身感染モデル

雄性 ICR 系マウス (4 週齢, 体重 20 \pm 1g) を 1 群 6 匹

として用いた。

① 単独感染モデル

S. aureus subsp. *aureus* Smith, メチシリン耐性 *S. aureus* subsp. *aureus* (MRSA) No.235, *S. pneumoniae* TMS3, *Escherichia coli* C11 及び *P. aeruginosa* E7 を感染菌として用いた。

各菌株を heart infusion agar (栄研化学) 平板で 37°C, 18 時間培養後, 生理食塩液で所定の菌量に調製した。なお, *S. pneumoniae* の培養には血液寒天培地を用いた。調製した菌液に 10% の gastric mucin (Difco) を等量加え, 0.5mL を腹腔内に接種した。なお, *E. coli* C11 については gastric mucin を加えないで接種した。感染 1 時間後に各抗菌薬を 1 回経口投与した。GFLX は経口投与のほか, 皮下投与も実施した。感染後 5 日目のマウスの生残数から ED₅₀ 値を Van der Waerden 法により算出し, 治療効果を評価した。

② 混合感染モデル

E. coli C11 及び *Bacteroides fragilis* No.10 を感染菌として用いた。感染は *E. coli* C11 を最小致死量 (MLD) 以上, *B. fragilis* No.10 を MLD 以下としての組み合わせで混合感染させた。感染は 2 種類の菌を同時にマウス腹腔内に接種した。治療効果については前述の単独感染時と同様の方法により, ED₅₀ 値を算出し評価した。

(2) 呼吸器感染モデル

マウス経鼻的呼吸器感染には *S. pneumoniae* TMS3 を用いた。宮崎らの方法¹⁰⁾ に従い, 雄性 ICR 系マウス (4 週齢, 体重 20 \pm 1g) をエーテル麻酔し, *S. pneumoniae* の菌液 (1.0 \times 10⁶ CFU/mL) 0.02mL を経鼻接種した。なお, マウスにはあらかじめ cyclophosphamide 250mg/kg

Table 1. Antibacterial spectrum of gatifloxacin and other new quinolones against aerobic Gram-positive bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{a)}				
	gatifloxacin	sparfloxacin	tosufloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> 209P	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125	0.125
<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> Smith	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125	0.125
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.125	0.125	0.125	0.25	0.5
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.5	2.0	2.0	2.0	2.0
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389 ^{b)}	0.39	0.39	0.10	0.78	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II ^{b)}	0.78	0.39	0.39	1.56	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III ^{b)}	0.78	0.39	0.39	1.56	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.5	0.5	0.25	0.5	2.0
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 33186	0.5	0.5	0.25	1.0	2.0
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125

a): Broth microdilution method

Medium: Cation Supplement Mueller-Hinton Broth (CSMHB: Difco)

Inoculum size: 10⁵ CFU/mL (10⁴ CFU/well)

b): Agar dilution method

Medium: Mueller-Hinton medium (MHM, Difco) supplemented with 5% horse blood

Inoculum size: One loopful of bacterial suspension (10⁶ CFU/mL)

を感染4日前に腹腔内投与した。経鼻感染後6時間、1及び2日後の計3回、GFLX, CPFX, OFLX 各々50 mg/kgをそれぞれ経口投与した。なお、GFLXについては経口投与のほか皮下投与も実施した。治療効果の判定は肺内生菌数の測定により行い、感染後6時間、1、2及

び3日にマウスの肺を無菌的に摘出し、生理食塩液2mLを加えホモジナイズし、これを原液として10倍段階希釈し肺内生菌数を求めた。1群のマウスは7匹とし、生菌数は7匹の対数平均値で表した。

Table 2. Antibacterial spectrum of gatifloxacin and other new quinolones against aerobic Gram-negative bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{a)}				
	gatifloxacin	sparfloxacin	tosufloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Shigella flexneri</i> ATCC 12022	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Salmonella typhi</i> S60	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Citrobacter freundii</i> ATCC 8090	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> IFO 3512	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> 3K25	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0.125	0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	0.25	0.25	0.25	0.125	1.0
<i>Serratia marcescens</i> No. 2	0.25	0.25	0.125	≤ 0.063	0.25
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	≤ 0.063	0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3851	≤ 0.063	0.5	0.125	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Providencia stuartii</i> IFO 12930	0.25	0.25	0.125	≤ 0.063	0.25
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	≤ 0.063	0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	4.0	4.0	1.0	1.0	4.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	2.0	2.0	0.5	0.5	4.0
<i>Pseudomonas fluorescens</i> IFO 3081	≤ 0.063	0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	0.25
<i>Pseudomonas putida</i> ATCC 17464	0.25	0.25	0.25	0.125	0.5
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NCTC 7844	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Alcaligenes faecalis</i> NCTC 655	2.0	4.0	4.0	2.0	4.0
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> subsp. <i>xylosoxidans</i> TMS 73	4.0	4.0	8.0	8.0	8.0
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i> TMS-466	0.5	0.125	0.25	1.0	2.0

a) : Broth microdilution method

Medium : Cation Supplement Mueller-Hinton Broth (CSMHB : Difco)

Inoculum size : 10^5 CFU/mL (10^4 CFU/well)

Table 3. Antibacterial spectrum of gatifloxacin and other new quinolones against anaerobic bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{a)}				
	gatifloxacin	sparfloxacin	tosufloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	0.05	0.78	0.10	0.78	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14963	0.20	0.20	0.10	0.78	6.25
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328	0.05	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>Eubacterium lentum</i> GAI 7506	0.05	0.05	0.05	0.10	0.39
<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486	0.05	0.05	0.05	0.10	0.39
<i>Eubacterium aerofaciens</i> GAI 5570	0.10	1.56	0.78	1.56	1.56
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	0.10	0.20	0.39	0.20	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	0.20	0.78	0.39	6.25	3.13
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	0.20	0.78	0.39	25	6.25
<i>Fusobacterium varium</i> GAI 5560	1.56	6.25	3.13	12.5	25
<i>Fusobacterium mortiferum</i> VPI 4249	0.20	0.78	0.78	3.13	3.13
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> ATCC 25586	0.20	0.78	0.39	3.13	3.13

a) : Agar dilution method

Medium : GAM agar (Nissui)

Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10^6 CFU/mL)

5. マウスにおける体内動態

実験感染に用いた同条件の雄性マウスを1群5匹として使用した。GFLX及び対照薬を50mg/kg経口投与し15分、30分、1、2及び4時間後に血液、肺、腎を採取した。GFLXについては経口投与のほか皮下投与も実施した。GFLXの皮下投与群については5分後も採取した。血液は、血清分離後、肺及び腎は、生理食塩液を加えてホモジナイズした後、遠心分離した上清中の薬剤濃度をそれぞれ薄層ディスク法により測定した。GFLXは *Bacillus subtilis* ATCC 6633を、SPFX、CPFV及びOFLXは *E. coli* Kpを、TFLXは *E. coli* NIHJ JC-2を検定菌とした。血清中濃度はマウス血清で作製した標準曲線より、

また肺及び腎内濃度は生理食塩液で作製した標準曲線よりそれぞれの濃度を測定した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

教室保存の標準菌株に対するGFLXの抗菌力をSPFX、TFLX、CPFV及びOFLXと比較した成績をTable 1~3に示した。

GFLXはグラム陽性菌、陰性菌に対し幅広いスペクトラムを示した。*Staphylococcus*属、*Streptococcus*属などのグラム陽性菌に対しては $\leq 0.063 \sim 0.78 \mu\text{g/mL}$ のMIC値を示し、その抗菌力はSPFX、TFLXと同等で、CPFV、

Table 4-1. Comparative *in vitro* activity of gatifloxacin and other new quinolones against clinical isolates

Organism (No. tested)	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}		
		Range	50 %	90 %
<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> (48)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	0.125	0.25
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	0.125
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	0.125
	ciprofloxacin	0.125 \sim 2.0	0.5	1.0
	ofloxacin	0.25 \sim 1.0	0.5	0.5
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> (MRSA) (60)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 16$	0.125	8.0
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 128$	0.125	16
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim >16$	0.25	16
	ciprofloxacin	0.25 \sim >128	4.0	128
	ofloxacin	0.25 \sim 128	1.0	32
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (36)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	0.125	0.125
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	0.125	0.125
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	0.125
	ciprofloxacin	0.125 \sim 0.5	0.25	0.25
	ofloxacin	0.25 \sim 0.5	0.5	0.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^{b,c)} (34)	gatifloxacin	0.10 \sim 0.78	0.10	0.78
	sparfloxacin	0.20 \sim 1.56	0.39	0.78
	tosufloxacin	0.20 \sim 0.39	0.39	0.39
	ciprofloxacin	0.39 \sim 1.56	0.78	1.56
	ofloxacin	0.78 \sim 3.13	1.56	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{b,c)} (29)	gatifloxacin	0.20 \sim 0.78	0.39	0.78
	sparfloxacin	0.20 \sim 0.78	0.39	0.39
	tosufloxacin	0.20 \sim 0.39	0.39	0.39
	ciprofloxacin	0.78 \sim 3.13	1.56	1.56
	ofloxacin	1.56 \sim 6.25	3.13	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> (28)	gatifloxacin	0.125 \sim 16	0.5	16
	sparfloxacin	0.25 \sim 32	0.5	32
	tosufloxacin	0.125 \sim > 16	0.5	> 16
	ciprofloxacin	0.5 \sim 128	1.0	64
	ofloxacin	1.0 \sim 64	2.0	64
<i>Enterococcus avium</i> (33)	gatifloxacin	0.25 \sim 2.0	0.5	0.5
	sparfloxacin	0.25 \sim 1.0	1.0	1.0
	tosufloxacin	0.25 \sim 8.0	0.5	1.0
	ciprofloxacin	0.5 \sim 4.0	1.0	2.0
	ofloxacin	1.0 \sim 8.0	4.0	4.0
<i>Escherichia coli</i> (47)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	≤ 0.063
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	≤ 0.063
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	≤ 0.063
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	≤ 0.063
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	≤ 0.063	0.125

a) : Broth (CSMHB) microdilution method, inoculum size 10^5 CFU/mL (10^1 CFU/well)

b) : Agar dilution method, inoculum size 10^6 CFU/mL

c) : Medium : MHM (Difco) supplemented with 5% horse blood

OFLX より強かった。グラム陰性菌に対しては $\leq 0.063 \sim 4.0 \mu\text{g/mL}$ のMIC値を示し、*Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* 及び *Pseudomonas aeruginosa* では TFLX, CPFX に、*Pseudomonas putida* では CPFX に劣っていたが、他の菌種では同等かあるいは対照薬より強い抗菌力を示した。嫌気性菌に対する GFLX の抗菌力は、TFLX と同等かやや優れており、SPFX, CPFX, OFLX より優れていた。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離株に対する GFLX と対照薬の抗菌力を、Table 4 に示した。

MIC₅₀ で比較した場合、*S. aureus* subsp. *aureus* (48 株) に対する GFLX の抗菌力は CPFX 及び OFLX よりやや強

かったが、SPFX 及び TFLX よりやや弱い傾向を示した。しかし、MRSA (60 株) に対する GFLX の抗菌力は、どの対照薬より強かった。*Shigella* spp. (28 株) に対して GFLX は、SPFX, TFLX, CPFX 及び OFLX と同等の強い抗菌力を示した。*Enterococcus faecalis* (28 株), *E. avium* (33 株), *Providencia rettgeri* (24 株) 及び *Bacteroides fragilis* (26 株) に対する GFLX の抗菌力は、SPFX, TFLX, CPFX 及び OFLX より強かった。*E. coli* (47 株), *Salmonella* spp. (34 株) 及び *Klebsiella oxytoca* (30 株) に対する GFLX の抗菌力は、SPFX, TFLX, 及び CPFX と同等であり、OFLX より強かった。*S. pneumoniae* (29 株) 及び *Stenotrophomonas maltophilia* (30 株) に対する GFLX の抗菌力は、SPFX 及び TFLX よりやや弱い傾向

Table 4-2. Comparative *in vitro* activity of gatifloxacin and other new quinolones against clinical isolates

Organism (No. tested)	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}			
	Drug	Range	50 %	90 %
<i>Shigella</i> spp. (28)	gatifloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	sparfloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	tosufloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	ciprofloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Salmonella</i> spp. (34)	gatifloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	sparfloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	tosufloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	ciprofloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	0.125
<i>Citrobacter freundii</i> (36)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 32$	0.25	4.0
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim > 128$	0.5	16
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim > 16$	0.25	8.0
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 32$	≤ 0.063	4.0
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 128$	0.25	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> (45)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	0.25
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	≤ 0.063
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	≤ 0.063
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	≤ 0.063
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	0.25	0.25
<i>Klebsiella oxytoca</i> (30)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	≤ 0.063
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	≤ 0.063
	tosufloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	ciprofloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	0.125	0.125
<i>Enterobacter cloacae</i> (30)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 8.0$	≤ 0.063	2.0
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 16$	≤ 0.063	4.0
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim > 16$	≤ 0.063	4.0
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 16$	≤ 0.063	2.0
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 16$	0.125	8.0
<i>Serratia marcescens</i> (41)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 32$	0.5	4.0
	sparfloxacin	0.125 ~ 32	0.5	4.0
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim > 16$	0.5	4.0
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 32$	0.25	4.0
	ofloxacin	0.125 ~ 64	1.0	8.0
<i>Proteus mirabilis</i> (43)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	0.125	0.25
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	0.25	0.25
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	0.125	0.125
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	0.125
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	0.125	0.25

a) : Broth (CSMHB) microdilution method, inoculum size 10^5 CFU/mL (10^4 CFU/well)

Table 4-3. Comparative *in vitro* activity of gatifloxacin and other new quinolones against clinical isolates

Organism (No. tested)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{a)}			
	Drug	Range	50 %	90 %
<i>Proteus vulgaris</i> (32)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	0.125	0.25
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 16$	0.125	0.5
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 4.0$	≤ 0.063	0.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	≤ 0.063	≤ 0.063
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	0.125	0.25
<i>Providencia rettgeri</i> (24)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 32$	0.5	8.0
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 16$	1.0	16
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim > 16$	0.5	> 16
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim > 128$	0.125	32
	ofloxacin	0.125 ~ 128	1.0	32
<i>Providencia stuartii</i> (25)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	0.125	0.5
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	0.25
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	0.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	0.25
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 2.0$	0.25	1.0
<i>Morganella morganii</i> (33)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	0.125	0.25
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	0.125	0.5
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	0.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	≤ 0.063
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	≤ 0.063	0.125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (46)	gatifloxacin	0.5 ~ 64	2.0	16
	sparfloxacin	0.5 $\sim > 128$	2.0	16
	tosufloxacin	0.25 $\sim > 16$	0.5	> 16
	ciprofloxacin	0.125 ~ 128	0.25	2.0
	ofloxacin	1.0 $\sim > 128$	2.0	16
<i>Burkholderia cepacia</i> (26)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	≤ 0.063	0.5
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	≤ 0.063	0.5
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	≤ 0.063	0.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 8.0$	≤ 0.063	4.0
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 4.0$	≤ 0.063	2.0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (30)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 4.0$	0.25	1.0
	sparfloxacin	$\leq 0.063 \sim 2.0$	0.125	0.5
	tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 2.0$	0.25	0.5
	ciprofloxacin	0.25 ~ 16	1.0	4.0
	ofloxacin	0.25 ~ 8.0	0.5	2.0
<i>Acinetobacter</i> spp. (32)	gatifloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	0.125
	sparfloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	tosufloxacin	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	≤ 0.063
	ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	0.25

a) : Broth (CSMHB) microdilution method, inoculum size 10^5 CFU/mL (10^4 CFU/well)

を示したが、CPFX及びOFLXよりやや優れていた。*N. gonorrhoeae* (29株)に対するGFLXの抗菌力は、TFLXと同等でSPFX及びCPFXより弱く、OFLXより強かった。これに対してpenicillinase producing *N. gonorrhoeae* (PPNG) (31株)に対するGFLXの抗菌力は、SPFX及びTFLXと同等であり、CPFX及びOFLXより強い抗菌力を示した。*S. epidermidis* (36株)及び*Burkholderia cepacia* (26株)に対してGFLXは、SPFX及びTFLXと同等、*Serratia marcescens* (41株)に対し、SPFX、TFLX及びCPFXと同等、*Citrobacter freundii* (36株)に対しCPFXと同等でその他の対照薬より強い抗菌力を示した。*Streptococcus pyogenes* (34株)に対するGFLXの抗菌力は、SPFXと同等でTFLXよりやや弱かったが、CPFX及び

OFLXより強かった。*Proteus vulgaris* (32株)に対するGFLXの抗菌力はTFLX及びOFLXと同等でSPFXより強く、CPFXより弱かった。*Morganella morganii* (33株)に対するGFLXの抗菌力はTFLXと同等で、SPFXより強く、CPFX及びOFLXより弱かった。*P. aeruginosa* (46株)に対するGFLXの抗菌力は、SPFX及びOFLXと同等で、CPFXより弱く、TFLXより強かった。*Haemophilus influenzae* (24株)に対するGFLXのMIC₅₀はTFLX及びCPFXと同等でSPFXより弱く、OFLXより強かった。*Branhamella catarrhalis* (26株)及び*Clostridium difficile* (15株)に対するGFLXの抗菌力はSPFX及びTFLXよりやや弱く、CPFXと同等でOFLXよりやや強かった。また、*P. stuartii* (25株)及び*Acinetobacter* spp.

Table 4-4. Comparative *in vitro* activity of gatifloxacin and other new quinolones against clinical isolates

Organism (No. tested)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{a)}			
	Drug	Range	50 %	90 %
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> subsp. <i>xylosoxidans</i> (19)	gatifloxacin	8.0 ~ 128	32	128
	sparfloxacin	8.0 ~ 128	32	128
	tosufloxacin	32 ~ > 16	> 16	> 16
	ciprofloxacin	16 ~ > 128	64	> 128
	ofloxacin	16 ~ > 128	64	> 128
<i>Flavobacterium</i> spp. (29)	gatifloxacin	≤ 0.063 ~ > 128	16	128
	sparfloxacin	≤ 0.063 ~ 128	8.0	64
	tosufloxacin	≤ 0.063 ~ > 16	> 16	> 16
	ciprofloxacin	≤ 0.063 ~ > 128	128	> 128
	ofloxacin	0.5 ~ > 128	64	> 128
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^{b, d)} (29)	gatifloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.025	≤ 0.0063	0.025
	sparfloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.0125	≤ 0.0063	0.0125
	tosufloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.025	≤ 0.0063	0.025
	ciprofloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.025	≤ 0.0063	0.0125
	ofloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.10	0.0125	0.05
Penicillinase producing <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^{b, d)} (31)	gatifloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.20	0.0125	0.05
	sparfloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.20	≤ 0.0063	0.05
	tosufloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.20	0.0125	0.05
	ciprofloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.39	≤ 0.0063	0.10
	ofloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.78	0.025	0.20
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{b, c)} (24)	gatifloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.05	0.0125	0.025
	sparfloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.05	≤ 0.0063	≤ 0.0063
	tosufloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.05	0.0125	0.025
	ciprofloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.05	0.0125	0.025
	ofloxacin	0.025 ~ 0.10	0.025	0.05
<i>Branhamella catarrhalis</i> ^{b, c)} (26)	gatifloxacin	0.0125 ~ 0.05	0.025	0.05
	sparfloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.0125	≤ 0.0063	0.0125
	tosufloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.0125	0.0125	0.0125
	ciprofloxacin	≤ 0.0063 ~ 0.05	0.025	0.05
	ofloxacin	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10

a) : Broth (CSMHB) microdilution method, inoculum size 10^5 CFU/mL (10^4 CFU/well)b) : Agar dilution method, inoculum size 10^6 CFU/mL

c) : Medium : MHA (Difco) supplemented with 5 % horse blood

d) : Medium : GC medium base (Difco) + 2 % supplement

e) : Medium : Chocolate agar (MHM (Difco) supplemented with 5 % horse blood)

Table 4-5. Comparative *in vitro* activity of gatifloxacin and other new quinolones against clinical isolates

Organism (No. tested)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{a)}			
	Drug	Range	50 %	90 %
<i>Clostridium difficile</i> ^{b, f)} (15)	gatifloxacin	0.78 ~ 25	1.56	25
	sparfloxacin	1.56 ~ 12.5	1.56	12.5
	tosufloxacin	1.56 ~ 6.25	1.56	6.25
	ciprofloxacin	6.25 ~ 25	12.5	25
	ofloxacin	6.25 ~ 100	6.25	50
<i>Bacteroides fragilis</i> ^{b, f)} (26)	gatifloxacin	0.10 ~ 3.13	0.20	1.56
	sparfloxacin	0.78 ~ 25	1.56	12.5
	tosufloxacin	0.78 ~ 25	0.78	6.25
	ciprofloxacin	1.56 ~ 50	3.13	25
	ofloxacin	1.56 ~ 100	3.13	12.5

a) : Broth (CSMHB) microdilution method, inoculum size 10^5 CFU/mL (10^4 CFU/well)b) : Agar dilution method, inoculum size 10^6 CFU/mL

f) : Medium : GAM agar (Nissui)

(32株) に対する GFLX の抗菌力は, SPFX, TFLX 及び CPFX より弱く, OFLX より強かった。

これに対して, *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (45株) に対する GFLX の抗菌力は OFLX と同等, *E. cloacae*

(30株) に対しては CPFX と同等, *Proteus mirabilis* (43株) には SPFX 及び OFLX と同等だった。 *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* (19株) 及び *Flavobacterium* spp. (29株) に対しては, いずれの薬剤もほとんど抗菌力を示さ

なかった。

3. マウス全身感染モデルでの治療効果

(1) 単独感染モデル

Table 5にマウス全身感染モデル(単独感染)におけるGFLX及び対照薬の治療成績を示した。

S. aureus subsp. *aureus* Smith に対するGFLXのED₅₀値は0.063mg/mouseで、本薬の治療効果はSPFX, TFLXと同等で、CPFEX, OFLXより4~8倍優れていた。GFLX(皮下投与)のED₅₀値は0.025mg/mouseであり、この効果は経口投与時に比べ2倍以上優れていた。

MRSA No.235株を用いた場合、GFLXの皮下投与群はVCM(皮下投与)より劣るもののED₅₀値は1.008mg/mouseであった。経口投与群はいずれも3.200mg/mouse以上で無効であった。

S. pneumoniae TMS3に対するGFLXのED₅₀値は0.159mg/mouseであり、本薬の治療効果はSPFXと同程度で、TFLX, CPFEX, OFLXより5~8倍優れていた。GFLX(皮下投与)のED₅₀値は0.050mg/mouseで

あり、経口投与時に比べ明らかに優れていた。

E. coli C11に対する各薬剤の*in vitro*抗菌活性は強く、この結果は治療効果によく反映しており、その中でもGFLXの経口投与群と皮下投与群及びSPFXのED₅₀値は0.004~0.005mg/mouseであり、これらの効果はTFLX, CPFEX, OFLXより3~6倍優れていた。

P. aeruginosa E7に対するGFLXのMIC値は1.0 µg/mLでTFLX及びCPFEXよりMIC値は劣っていたが、GFLXのED₅₀値は0.317mg/mouseであり、この値はSPFX, CPFEXとはほぼ同じでTFLX, OFLXの約1/3であった。

(2) 混合感染モデル

E. coli C11と*B. fragilis* No. 10を用いた混合感染モデルの場合の治療効果をTable 6に示した。

この場合もGFLXの皮下投与群は0.040mg/mouseと最も優れており、次いでSPFXが0.050mg/mouse、本薬の経口投与群が0.126mg/mouse、OFLXが0.317mg/mouse、CPFEXが0.635mg/mouseだった。TFLXは3.200mg/mouse以上であり他剤に比べ大きい値を示し

Table 5. Therapeutic effects of gatifloxacin and other antimicrobial agents on murine systemic infections

Organism and challenge dose ^{a)} (CFU/mouse)	Drug	MIC (µg/mL)	ED ₅₀ ^{d)} [mg/mouse] (95% confidence limit)
<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> Smith ^{b)} (7.5×10 ⁶)	gatifloxacin	≤ 0.063	0.063 (0.047~0.084)
	gatifloxacin (s.c.)		0.025 (0.025~0.025)
	sparfloxacin	≤ 0.063	0.050 (0.037~0.068)
	tosufloxacin	≤ 0.063	0.050 (0.037~0.068)
	ciprofloxacin	0.125	0.504 (0.400~0.635)
	ofloxacin	0.125	0.252 (0.182~0.349)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> No. 235 ^{b)} (3.2×10 ⁷)	gatifloxacin	2.0	> 3.200
	gatifloxacin (s.c.)		1.008 (0.727~1.397)
	sparfloxacin	8.0	> 3.200
	tosufloxacin	2.0	> 3.200
	ciprofloxacin	32	> 3.200
	ofloxacin	16	> 3.200
vancomycin (s.c.)	1.0	0.400 (0.265~0.605)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> TMS3 ^{b)} (1.1×10 ⁹)	gatifloxacin	0.78 ^{c)}	0.159 (0.119~0.213)
	gatifloxacin (s.c.)		0.050 (0.034~0.073)
	sparfloxacin	0.39	0.200 (0.147~0.273)
	tosufloxacin	0.39	0.800 (0.587~1.091)
	ciprofloxacin	1.56	1.270 (1.008~1.600)
	ofloxacin	6.25	1.008 (0.727~1.397)
<i>Escherichia coli</i> C11 (1.3×10 ⁸)	gatifloxacin	≤ 0.063	0.005 (0.003~0.007)
	gatifloxacin (s.c.)		0.004 (0.003~0.005)
	sparfloxacin	≤ 0.063	0.004 (0.003~0.006)
	tosufloxacin	≤ 0.063	0.013 (0.009~0.017)
	ciprofloxacin	≤ 0.063	0.025 (0.025~0.025)
	ofloxacin	≤ 0.063	0.032 (0.025~0.040)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E7 ^{b)} (2.0×10 ⁵)	gatifloxacin	1.0	0.317 (0.252~0.400)
	gatifloxacin (s.c.)		0.252 (0.188~0.338)
	sparfloxacin	1.0	0.252 (0.188~0.338)
	tosufloxacin	0.5	0.800 (0.551~1.161)
	ciprofloxacin	0.5	0.400 (0.400~0.400)
	ofloxacin	1.0	1.008 (0.727~1.397)

a) : Challenge doses were within 10 times the minimal lethal dose for each strain.

b) : Gastric mucin (Difco) was added at a final concentration of 5% to bacterial suspensions in physiological saline.

c) : MICs of *S. pneumoniae* were determined by the agar dilution method.

d) : Calculated by the Van der Waerden method from the surviving mice 5 days after infection.

た。

数測定で比較し, Fig. 1に示した。

4. 局所感染モデルにおける治療効果

S. pneumoniae TMS3株による経鼻的肺感染マウスにおけるGFLX, CPMX及びOFLXの治療効果を経時的生菌

無治療群では, 感染2日後の肺から 10^6 CFU/Lungsレベルの生菌数が検出された。一方, GFLX投与群ではCPMX, OFLX投与群より速やかに生菌数が減少し, 感

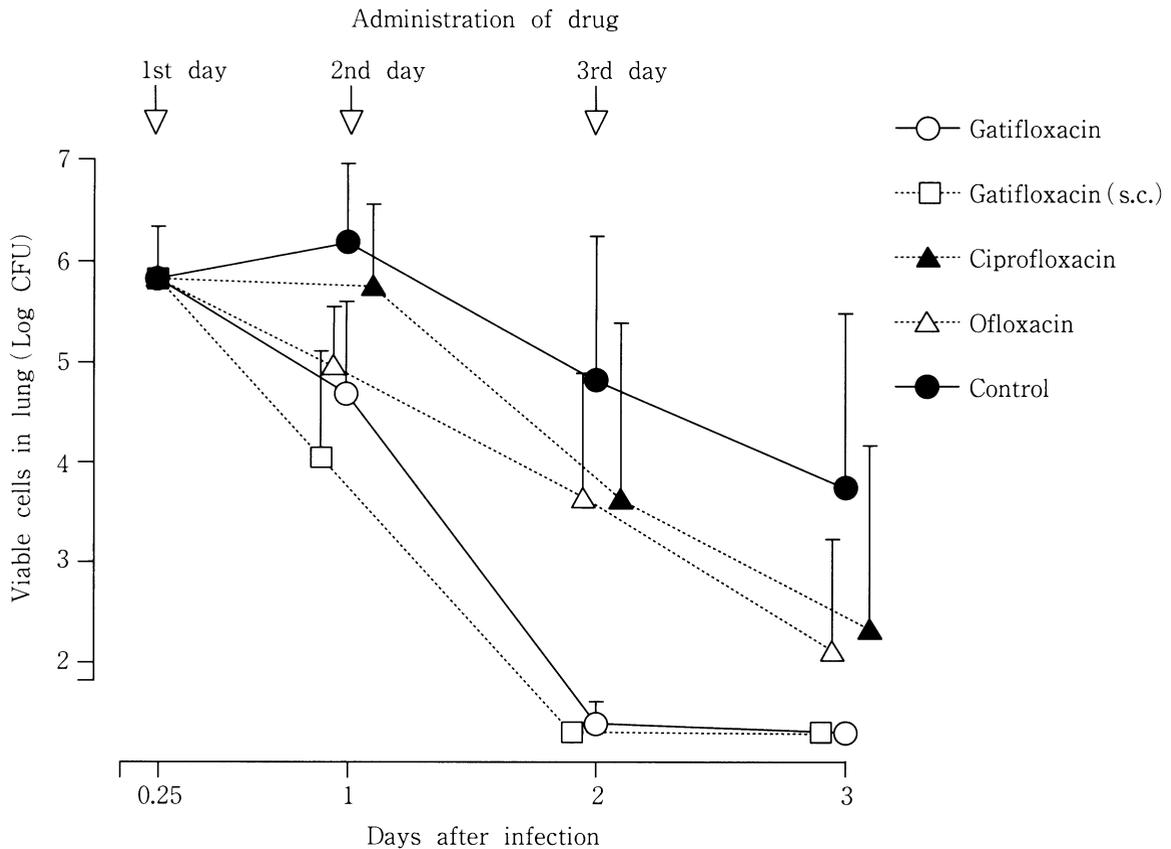
Table 6. Therapeutic effects of gatifloxacin and other new quinolones on murine systemic mixed infection

Organism and challenge dose ^{a)} (CFU/mouse)	Drug	MIC (μ g/mL)		ED ₅₀ ^{c)} [mg/mouse] (95% confidence limit)
		<i>E. coli</i> C11	<i>B. fragilis</i> No. 10	
<i>Escherichia coli</i> C11 (1.5×10^8) + <i>Bacteroides fragilis</i> No. 10 (8.8×10^8)	gatifloxacin	≤ 0.063	3.13 ^{b)}	0.126 (0.080~0.198)
	gatifloxacin (s.c.)			0.040 (0.026~0.062)
	sparfloxacin	≤ 0.063	25	0.050 (0.031~0.080)
	tosufloxacin	≤ 0.063	25	> 3.200
	ciprofloxacin	≤ 0.063	25	0.635 (0.410~0.984)
	ofloxacin	≤ 0.063	100	0.317 (0.189~0.532)

a) : Challenge doses were within 10 times the minimal lethal dose for each strain.

b) : MICs of *B. fragilis* were determined by the agar dilution method.

c) : Calculated by the Van der Waerden method from the surviving mice 5 days after infection.



Organism : *Streptococcus pneumoniae* TMS 3

Mouse : ICR strain, 4 weeks, male, 20 ± 1 g, 7 animals/group

Challenge dose : 2.0×10^7 CFU/mouse, intranasal infection (20μ L)

Therapy : P.O. or S.C., once a day for 3 days, each 50 mg/kg

MIC (10^6 CFU/mL), gatifloxacin/ciprofloxacin/ofloxacin (0.78/1.56/6.25 μ g/mL)

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

Each value represents the mean + S.D. of viable cells in lungs of seven mice

Fig. 1. Therapeutic effect of gatifloxacin and other new quinolones on respiratory-tract infection due to *Streptococcus pneumoniae* TMS 3 in cyclophosphamide-treated mice.

染3日後には肺からの生菌数は7匹すべて検出限界以下(20CFU/Lungs)になった。また、GFLXの皮下投与群では感染2日後に検出限界以下となった。

5. マウスにおける体内動態

マウスにGFLX, SPFX, TFLX, CPFX, OFLXを50mg/kg経口投与又は皮下投与した場合のマウス血清中濃度、腎及び肺内濃度を測定した結果をTable 7~8に示した。

GFLX経口投与時の血清中、肺内及び腎内の最高濃度は各々 $3.86 \pm 0.61 \mu\text{g/mL}$ (投与15分後), $7.80 \pm 6.58 \mu\text{g/g}$ (2時間後)及び $16.49 \pm 4.69 \mu\text{g/g}$ (30分後)であった。これらは腎内濃度を除きOFLXの値より低かったがTFLX, CPFXより高く、SPFXのそれに近似した。

GFLX皮下投与時の血清中、肺内及び腎内の最高濃度は各々 $26.70 \pm 6.22 \mu\text{g/mL}$ (投与1時間後), $55.23 \pm 8.67 \mu\text{g/g}$ (30分後)及び $97.74 \pm 11.05 \mu\text{g/g}$ (30分後)であった。いずれも、GFLXの経口投与時の濃度より高かった。血清中濃度に対する肺内濃度比は、GFLX (経口投与), SPFXで約2倍, TFLXで約5倍, OFLX

で約1.3倍, CPFXで約0.6倍であった。血清中濃度に対する腎内濃度比は、GFLX (経口投与), SPFX及びTFLXで約4倍, OFLXで約1.6倍, CPFXで約2倍であった。GFLX皮下投与の血清中濃度に対する肺内濃度比は約2倍, 腎内濃度比は約4倍で経口投与と同じであった。

III. 考 察

今日のニューキノロンの先駆けとなったノルフロキサシンが杏林製薬(株)中央研究所で開発されて以来、ニューキノロンと呼ばれる合成抗菌剤の開発が世界中で活発に行われ、数多くの化合物が開発されてきた。その中のいくつかは既に臨床の場で使用されている。

これらニューキノロン剤は幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力更に良好な経口吸収性を示すことから、尿路感染症をはじめ各科領域での感染症に広く使用されている。これらニューキノロン剤の中ではSPFXとTFLXが最も強い抗菌活性を示す³⁾。GFLXはこのSPFX, TFLXと同等の強い抗菌力を示し、また*B. fragilis*に対してはMIC₉₀値が $1.56 \mu\text{g/mL}$ であり、SPFXより優れた抗菌力を示

Table 7. Levels of gatifloxacin and other new quinolones after oral administration in mice

Drug	Specimen	Time (h) after administration ^{a)}				
		0.25	0.5	1	2	4
gatifloxacin	Serum	$3.86 \pm 0.61^{\text{b)}$	3.70 ± 1.16	3.80 ± 1.21	2.30 ± 0.99	1.23 ± 0.33
	Lungs	5.81 ± 1.57	4.90 ± 1.11	5.92 ± 2.41	7.80 ± 6.58	3.60 ± 0.73
	Kidneys	14.45 ± 3.51	16.49 ± 4.69	16.03 ± 3.98	7.25 ± 2.15	4.08 ± 1.09
sparfloxacin	Serum	3.60 ± 1.33	3.97 ± 0.54	2.92 ± 1.08	2.79 ± 0.76	1.55 ± 0.32
	Lungs	7.62 ± 5.33	7.19 ± 2.09	7.21 ± 4.78	4.49 ± 1.38	3.35 ± 0.88
	Kidneys	14.14 ± 7.10	12.93 ± 3.11	12.32 ± 3.08	10.29 ± 4.00	7.07 ± 2.40
tosufloxacin	Serum	0.58 ± 0.06	0.64 ± 0.08	0.68 ± 0.08	0.69 ± 0.10	0.68 ± 0.14
	Lungs	2.89 ± 0.41	3.13 ± 0.14	3.44 ± 0.75	3.31 ± 0.50	3.35 ± 0.33
	Kidneys	2.14 ± 0.00	2.52 ± 0.35	2.79 ± 0.54	2.50 ± 0.51	2.48 ± 0.21
ciprofloxacin	Serum	2.05 ± 0.60	2.26 ± 0.75	1.42 ± 0.19	1.32 ± 0.32	0.46 ± 0.05
	Lungs	1.00 ± 0.23	1.21 ± 0.53	1.22 ± 0.25	1.25 ± 0.56	0.72 ± 0.00
	Kidneys	3.04 ± 0.29	4.74 ± 1.70	3.29 ± 0.89	2.86 ± 1.05	0.71 ± 0.16
ofloxacin	Serum	9.83 ± 2.38	10.29 ± 2.23	8.37 ± 1.82	4.14 ± 2.17	ND ^{c)}
	Lungs	11.89 ± 3.30	13.69 ± 7.22	7.05 ± 3.04	5.46 ± 2.22	ND
	Kidneys	8.06 ± 2.89	11.64 ± 3.74	16.34 ± 6.07	10.05 ± 3.01	2.25 ± 1.37

a) : Administration dose was 50 mg/kg.

b) : Data are given as means \pm standard deviations (n=5). Concentration in serum is $\mu\text{g/mL}$, in lungs and kidneys is $\mu\text{g/g}$.

c) : Not determined.

Table 8. Levels of gatifloxacin after subcutaneous administration in mice

Drug	Specimen	Time (h) after administration ^{a)}					
		0.08	0.25	0.5	1	2	4
gatifloxacin	Serum	$0.83 \pm 0.24^{\text{b)}$	4.35 ± 1.20	23.72 ± 5.13	26.70 ± 6.22	20.10 ± 5.17	5.25 ± 1.88
	Lungs	6.19 ± 1.06	37.40 ± 8.44	55.23 ± 8.67	49.84 ± 11.82	9.22 ± 2.77	1.54 ± 0.58
	Kidneys	15.34 ± 8.11	80.70 ± 15.35	97.74 ± 11.05	96.85 ± 15.26	23.23 ± 5.83	4.78 ± 1.62

a) : Administration dose was 50 mg/kg.

b) : Data are given as means \pm standard deviations (n=5). Concentrations in serum is $\mu\text{g/mL}$, in lungs and kidneys is $\mu\text{g/g}$.

した。MRSA を除くマウス全身感染症に対する GFLX の ED_{50} 値は 0.005~0.317mg/mouse であり、*in vivo* でも GFLX は優れた治療効果を示した。感染菌に対する GFLX の抗菌力が、TFLX, CPFX, OFLX より弱い場合でも治療効果 (ED_{50}) はこれらの抗菌薬と同等か優れていた。

GFLX の皮下投与治療群はすべての感染実験において最も優れた治療成績を示した。

S. pneumoniae TMS3 を感染菌としたマウス呼吸器感染治療実験では GFLX 投与マウスの肺内生菌数は、CPFX, OFLX 投与群より速くかつ著明に減少した。肺炎の主要起炎菌である *S. pneumoniae* を含む *Streptococcus* 属には既存のニューキノロン薬は比較的抗菌活性が低いと言われている¹⁾。しかし、今回白血球減少マウスを用いた本菌のマウス呼吸器感染モデルで、GFLX は優れた治療効果を示した。これは、*S. pneumoniae* に対して GFLX が比較対照薬より強い抗菌力を有すると共に、良好に肺へ移行することに起因するものと考えられる。

GFLX をマウスに経口投与したときの血清、肺及び腎内濃度は、投与後速やかに上昇し、 T_{max} は血清で 15 分後、肺で 2 時間後、腎で 30 分後であった。皮下投与の場合の T_{max} は、血清で 1 時間後、肺で 30 分後、腎で 30 分後であった。GFLX 皮下投与時の血清中、肺内及び腎内の最高濃度は各々経口投与時の約 7 倍及び約 6 倍であった。経口投与時では治療効果を示さなかった MRSA No.235 による全身感染モデルにおいて、唯一治療効果を示したのは GFLX の皮下投与群であり、高濃度・短時間で治療すれば経口投与では治癒しえない場合でも有効である可能性を示した。

GFLX はヒトで良好な体内動態を示すことが明らかとなっており²⁾、マウスと同様ヒトにおいても、肺、腎への良好な移行性が推察される。その高い抗菌活性と組織分布から、本薬は、臨床においても呼吸器感染症や尿路感染症に対し高い有効性が期待される。

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) 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
- 3) 五島瑳智子, 宮崎修一, 辻 明良, 他: 新ニューキノロン系薬剤 sparfloxacin の細菌学的評価。Chemotherapy 39 (S-4): 13~29, 1991
- 4) 五島瑳智子, 武藤弓子, 辻 明良, 他: 新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 T-3262 の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 36 (S-9): 36~58, 1988
- 5) 五島瑳智子, 小川正俊, 宮崎修一, 他: 新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 BAY o 9867 (ciprofloxacin) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 33 (S-3): 18~30, 1985
- 6) 五島瑳智子, 藤本輝男, 辻 明良, 他: 新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* および *in vivo* における細菌学的評価。Chemotherapy 32 (S-1): 22~46, 1984
- 7) 日本化学療法学会: 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法委員会報告。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 宮崎修一, 大野 章, 北矢 進, 他: 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
- 11) 谷本普一: キノロン, ピリドンカルボン酸系薬剤—呼吸器感染症—。臨床と微生物 14: 41~45, 1987

In vitro and *in vivo* antimicrobial activities of
a new quinolone antimicrobial drug, gatifloxacin

Koji Aoki, Shuichi Miyazaki, Akiyoshi Tsuji*,
Yasuko Kaneko, Keizo Yamaguchi, and Sachiko Goto[#]

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University
5-21-16 Omori-nishi, Ohta-ku, Tokyo 143-8540, Japan

(*Present affiliation: College of Health Professions, Toho University)

The *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of a new quinolone antimicrobial agent, gatifloxacin (GFLX), were examined and compared with those of sparfloxacin (SPFX), tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), and ofloxacin (OFLX).

GFLX had a broad antimicrobial spectrum, and its antimicrobial activity against *Staphylococcus* (including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* (MRSA)), *Streptococcus*, and *Enterococcus* was higher than that of CPFX and OFLX, and almost equal to that of SPFX and TFLX. Against members of the family Enterobacteriaceae and glucose-nonfermentative Gram-negative rods (except for *Pseudomonas aeruginosa*), the antimicrobial activity of GFLX was the same as that of SPFX, TFLX, CPFX, and OFLX. The activity of GFLX for *P. aeruginosa* was similar to that of SPFX and OFLX. The antibacterial effect of GFLX against *Bacteroides fragilis* was the most active among all the drugs tested.

The therapeutic effects of GFLX in a mouse systemic infection model were almost equal to those of SPFX against *S. aureus* subsp. *aureus* Smith, *Streptococcus pneumoniae* TMS3, *Escherichia coli* C11, and *Pseudomonas aeruginosa* E7. In a transnasal pulmonary infection model using *S. pneumoniae* TMS3 as the infective strain, the therapeutic effect of GFLX was superior to that of CPFX and OFLX.

Peak levels of GFLX in murine serum, lungs, and kidneys after a single oral administration of 50 mg/kg were $3.86 \pm 0.61 \mu\text{g/mL}$ (15 min after administration), $7.80 \pm 6.58 \mu\text{g/g}$ (2 hours) and $16.49 \pm 4.69 \mu\text{g/g}$ (30 min), respectively. The peak concentration of GFLX was less than that of OFLX except in kidneys, but 2-6 times higher than that of CPFX and TFLX and equal to that of SPFX. The excellent therapeutic effects of GFLX can be attributed to its potent antibacterial activity and favorable tissue distribution.