

キノロン系抗菌薬の各種臨床分離株に対する抗菌力と PK-PD理論を用いたその有効性について

中村竜也・清水千裕・平川 要・乾 佐知子・奥田和之・中田千代・
藤本弘子・大倉ひろ枝・植村芳子・高橋伯夫
関西医科大学附属枚方病院臨床検査部

(2008年12月2日受付)

当院にて臨床材料より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, 基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生 *Klebsiella pneumoniae*, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) を対象とし、キノロン系薬 ciprofloxacin (CPFX), gatifloxacin (GFLX), garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX), moxifloxacin (MFLX), norfloxacin (NFLX), prulifloxacin (PUFX), tosufloxacin (TFLX) の抗菌力を比較した。また、Pharmacokinetics-Pharmacodynamics理論を用い、常用投与量における area under the curve (AUC) と MIC 値の比がグラム陰性菌では120以上を、グラム陽性菌では30以上を示す確率を、Monte Carlo simulation (MCS) を使用して算出し、有効性として評価した。*S. pneumoniae* に対しては、MIC₅₀/MIC₉₀ とともに GRNX が最も低値であり、0.03/0.06 $\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示した。*S. pneumoniae* 以外のグラム陽性菌 (*S. agalactiae*, *S. pyogenes*, MSSA) に対しても、GRNX の抗菌力が最も優れていた。*H. influenzae* に対しては、CPFX の抗菌力が最も強く、MIC₅₀/MIC₉₀ で0.016/0.016 $\mu\text{g/ml}$ であったが、他の薬剤の MIC₅₀/MIC₉₀ も優れていた。ESBL 産生 *K. pneumoniae* に対しては PUFX が最も優れた抗菌力を示し、MIC₅₀/MIC₉₀ は0.06/1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

常用投与量における MCS を用いた有効性評価では、*S. pneumoniae* および *S. pyogenes* では GRNX, GFLX, MFLX が90%以上の達成確率を示した。*S. agalactiae* では、GRNX, MFLX, GFLX の達成確率が60%台であった。ESBL 産生 *K. pneumoniae* では、どの薬剤の達成確率も低く、最も高いものでも PUFX の43.63%であった。MSSA では、GRNX, MFLX, GFLX, LVFX の達成確率が90%以上を示した。また、*S. pneumoniae* において耐性化抑制のターゲット値 AUC/MIC > 200 に対する達成確率が最も高かったのは GRNX の95.05%で、GRNX は AUC/MIC が250 でも同様の達成確率であった。

近年、キノロン系薬剤の耐性化はその繁用に伴って増加している。今後は治療効果の増大と耐性化抑制の観点から見た抗菌薬選択を行い、最適な投与量・投与方法を選択する必要があると考えられた。

現在、セフェム系やキノロン系薬を代表とする多くの経口抗菌薬が開発され、服用や処方の手軽さから市中感染症では頻りに用いられている。一方でその繁用から様々な菌種で耐性菌が増加し問題となっている。特にキノロン系薬は、グラム陰性菌から陽性菌まで幅広い抗菌活性を有するため、様々な感染症に使用されている。そのため、キノロン耐性菌の増加や有効率の低下などが問題視されている^{1,2)}。近年、抗菌薬治療には体内動態 (Pharmacokinetics: PK) と薬力学 (Pharmacodynamics: PD) を組み合わせて考える PK-PD 理論に基づいた適正な使用が望まれている³⁾。キノロン系抗菌薬も多くの研究がされており、臨床効果は AUC/MIC や Peak/MIC に相関すると考えられている⁴⁾。一方で、耐性菌の出現を防ぐ抗菌薬の用法用量を考える上で、MPC (Mutant prevention concentration) および MSW (Mutant selection window) という概念が提唱されている⁵⁾。キノロン系薬の耐性機序は標的酵素 (DNA gyrase および Topoisomerase IV) の変化⁶⁾による耐性が最も多く、それらの変化は MPC との関係があることも判っており⁵⁾、耐性菌出現の観点からも適切な投与設計は重要である。そこで、キノロン系薬の呼吸器感染症における主要菌種に対する抗菌力と Monte Carlo simulation (MCS) を用いた PK-PD 理論に基づく有効性を検討したので報告する。

対象および方法

1. 使用菌株

2007年4月～10月にかけて当院にて臨床材料より分離された *Streptococcus pneumoniae* 97株、*Haemophilus influenzae* 27株、*Streptococcus agalactiae* 35株、*Streptococcus pyogenes* 15株、基質拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生 *Klebsiella pneumoniae* 20株、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 20株を対象とし

た。使用菌株はスキムミルクで -80°C にて保存し、使用時に5%羊血液寒天培地 (日本BD:東京) およびチョコレート寒天培地 (日水製薬:東京) にてESBL産生 *K. pneumoniae* およびMSSAはroom air 37°C 24時間、それ以外の菌種は5% CO_2 37°C 24時間培養後に使用した。

2. 薬剤感受性試験

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁷⁾の微量液体希釈法に準じたオプトパネル極東 (極東製薬工業) を使用した。測定薬剤は、ciprofloxacin (CPFX), gatifloxacin (GFLX), garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX), moxifloxacin (MFLX), norfloxacin (NFLX), prulifloxacin (PUFX), tosufloxacin (TFLX) の計8薬剤で、抗菌力の比較としてMIC₅₀ およびMIC₉₀を算出した。測定濃度は全ての薬剤で0.008~16 $\mu\text{g/ml}$ の12段階とした。

3. PK-PD理論による Monte Carlo simulation (MCS) を用いた有効性評価

各薬剤の第I相臨床試験における健常人の各種薬物動態パラメータ (Table 1)^{8~15)}と、今回測定した各菌種に対するMIC値を用いて、MCSを用いたPK-PD理論に基づく有効性の評価を行った。今回用いた各薬剤の投与方法はMFLX, GRNXが400 mg \times 1/day, NFLX, GFLX, CPFX, LVFXが200 mg \times 2/day, TFLXが300 mg \times 2/day, PUFXが263 mg \times 2/dayとした。MCSは「Crystal ball 2000[®]」により10,000回のシミュレーションを実施した。PK-PDパラメータはAUC*f/MIC (f:非蛋白結合率) を使用し、ターゲット値における各薬剤の達成確率を算出し、予測有効率を比較検討した。ターゲット値はグラム陽性菌に対しては >30 , グラム陰性菌では >120 と設定した⁴⁾。また *S. pneumoniae* については、*S. aureus* におけ

Table 1. Pharmacokinetic parameters for the Monte Carlo simulation.

Quinolones	Dose	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$) ¹⁾	Protein binding (%)
moxifloxacin	400mg/24h	51.51±1.10	50%
tosufloxacin	300mg/12h	8.97	35
garenoxacin	400mg/24h	89.9±17.4	79~80
prulifloxacin	264.2mg/12h	6.41±1.75	50.9~52.1
norfloxacin	200mg/12h	4.29±0.49	2.2~6.4
gatifloxacin	200mg/12h	14.5±2.6	78.2~83.5
ciprofloxacin	200mg/12h	4.59±0.18	57.3~64.2
levofloxacin	200mg/12h	19.88±1.15	48~53

¹⁾AUC : area under the curve

る耐性菌抑制の指標となるターゲット値である $\text{AUC} \cdot \text{f}/\text{MIC} > 200$ を目安として各薬剤の達成確率を比較検討した。方法は上記にて行った MCS の結果から $\text{AUC} \cdot \text{f}/\text{MIC}$ のターゲット値を 30~250 まで変化させ、それぞれのターゲット値における各薬剤の達成確率を算出し求めた。

結果

1. 薬剤感受性試験結果

薬剤感受性試験の結果を Table 2 に示した。S. pneumoniae では、 $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ ともに GRNX が最も低値であり、0.03/0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。次いで $\text{MFLX} > \text{TFLX} > \text{GFLX}$ の順であった。H. influenzae では、CPFX の抗菌力が最も強く、 $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ で 0.016/0.016 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。他の薬剤の $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ も低値であった。S. agalactiae では $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ ともに GRNX が最も低値であり、0.12/4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。他のグラム陽性菌よりも MIC_{90} は高く、GRNX, MFLX, GFLX 以外の薬剤では $>16 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。S. pyogenes では、 $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ ともに GRNX が最も低値であり、0.12/0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。次いで $\text{MFLX} < \text{GFLX} < \text{TFLX} = \text{PUFX}$ の順であった。MSSA に対しても、 $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ ともに GRNX が最も低値で

あり、0.03/0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。次いで $\text{MFLX} < \text{GFLX} = \text{TFLX} < \text{LVFX}$ の順であった。グラム陰性桿菌である ESBL 産生 K. pneumoniae では、 $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ ともに PUFX が最も低値であり、0.06/1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。次いで $\text{GFLX} < \text{LVFX} < \text{MFLX}$ の順であった。LVFX 耐性株 (MIC 値： $>16 \mu\text{g}/\text{ml}$) に対して、GRNX の MIC 値が 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最も低く、次いで MFLX 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, GFLX 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2. PK-PD 理論による Monte Carlo simulation (MCS) を用いた有効性評価

MCS にて $\text{AUC} \cdot \text{f}/\text{MIC}$ のターゲット値への達成確率を菌種ごとに比較した結果を Table 3 に示した。S. pneumoniae では、GRNX の達成確率が 99.73% と最も高値を示した。次いで $\text{MFLX} > \text{GFLX} > \text{TFLX}$ の順であった。H. influenzae では、NFLX および PUFX 以外は 90% 以上の達成確率を示し、GFLX の達成確率が 99.94% と最も高値を示した。S. agalactiae では、GRNX, MFLX, GFLX の達成確率が 60% 台であり、他の陽性球菌と比較し、どの薬剤においても低値を示した。S. pyogenes では、MFLX の達成確率が 100% と最も高値を示した。次いで $\text{GRNX} > \text{GFLX}$ の順であった。MSSA では LVFX の達成確率が 90.22% と最

Table 2. Antibacterial activities of the quinolones against clinical isolates.

Organism	No. of isolates	Quinolones	MIC (μ g/ml)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i>	97	moxifloxacin	0.016-4	0.12	0.12
		tosufloxacin	0.06->16	0.12	0.25
		garenoxacin	\leq 0.008-0.5	0.03	0.06
		prulifloxacin	0.06->16	0.5	1
		norfloxacin	0.25->16	4	8
		gatifloxacin	0.016-4	0.25	0.25
		ciprofloxacin	0.12->16	1	1
		levofloxacin	0.03-16	1	1
<i>H. influenzae</i>	27	moxifloxacin	\leq 0.008-0.25	0.03	0.12
		tosufloxacin	\leq 0.008-0.12	0.016	0.03
		garenoxacin	\leq 0.008-0.12	0.016	0.06
		prulifloxacin	0.016-0.12	0.03	0.03
		norfloxacin	0.06-0.25	0.06	0.12
		gatifloxacin	\leq 0.008-0.12	0.016	0.03
		ciprofloxacin	\leq 0.008-0.25	0.016	0.016
		levofloxacin	0.016-0.25	0.03	0.03
<i>S. agalactiae</i>	35	moxifloxacin	0.12-8	0.25	8
		tosufloxacin	0.12->16	0.5	>16
		garenoxacin	0.03-4	0.12	4
		prulifloxacin	0.25->16	0.5	>16
		norfloxacin	2->16	8	>16
		gatifloxacin	0.25-16	0.5	16
		ciprofloxacin	0.5->16	1	>16
		levofloxacin	0.5->16	1	>16
<i>S. pyogenes</i>	15	moxifloxacin	0.12-0.5	0.25	0.5
		tosufloxacin	0.12-1	0.5	1
		garenoxacin	0.06-0.25	0.12	0.25
		prulifloxacin	0.12-1	0.5	1
		norfloxacin	2->16	4	>16
		gatifloxacin	0.25-1	0.5	0.5
		ciprofloxacin	0.5-4	1	4
		levofloxacin	0.5-2	1	2
MSSA ¹⁾	20	moxifloxacin	0.06-2	0.12	0.12
		tosufloxacin	0.03-4	0.12	0.25
		garenoxacin	0.016-1	0.03	0.06
		prulifloxacin	0.12-16	0.5	2
		norfloxacin	0.5->16	2	8
		gatifloxacin	0.12-2	0.12	0.25
		ciprofloxacin	0.25-16	0.5	2
		levofloxacin	0.12-8	0.25	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	20	moxifloxacin	0.06->16	0.5	4
		tosufloxacin	0.016->16	0.12	>16
		garenoxacin	0.03->16	0.5	8
		prulifloxacin	\leq 0.008-16	0.06	1
		norfloxacin	0.06->16	1	>16
		gatifloxacin	0.03->16	0.25	2
		ciprofloxacin	0.03->16	0.12	16
		levofloxacin	0.03->16	0.25	4

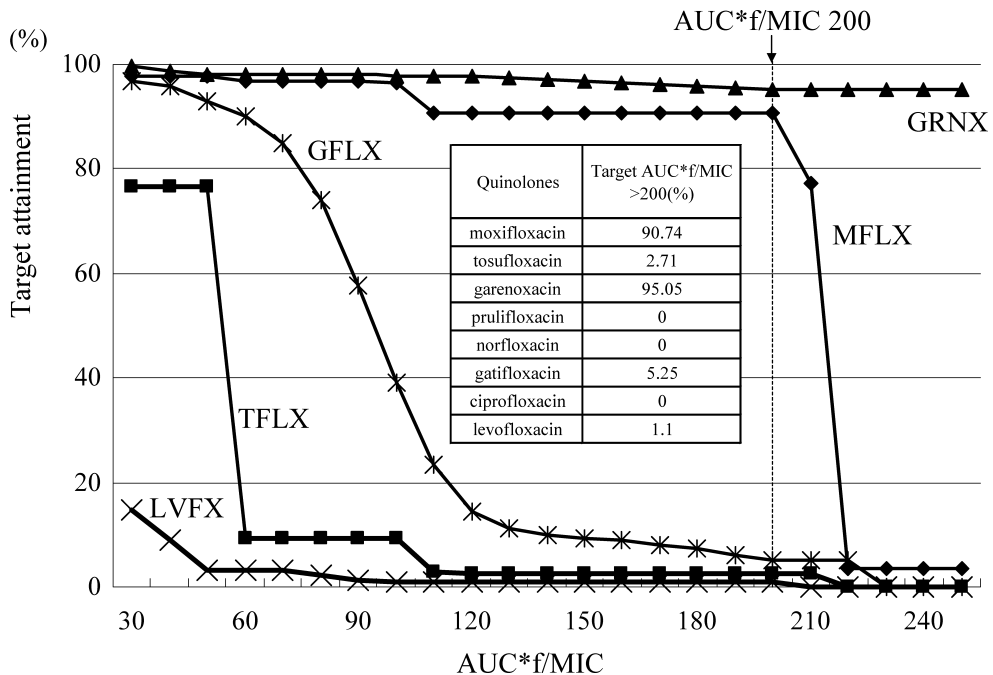
¹⁾MSSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

Table 3. Monte Carlo simulation for oral quinolones.

Quinolones	TA (%) at AUC*f/MIC (30)				TA (%) at AUC*f/MIC (120)	
	<i>S. pneumoniae</i> (n=97)	<i>S. agalactiae</i> (n=27)	<i>S. pyogenes</i> (n=35)	MSSA (n=15)	<i>H. influenzae</i> (n=20)	<i>K. pneumoniae</i> (n=20)
moxifloxacin	97.81	65.19	100	89.67	96.42	35.18
tosufloxacin	76.7	2.76	34.5	85.06	96.31	35.82
garenoxacin	99.73	65.76	99.97	89.8	99.41	36.97
prulifloxacin	3.62	1.84	28.52	5.68	89.57	43.63
norfloxacin	0	0	0	0.19	68.29	12.01
gatifloxacin	96.78	62.46	92.66	89.72	99.94	41.59
ciprofloxacin	2.19	0	0	0	96.44	35.28
levofloxacin	14.74	2.9	39.91	90.22	96.31	39.57

f: non-protein-bound form (%)

TA: Target attainment rate

Fig. 1. Achievement probability to AUC*f/MIC of the quinolones against *S. pneumoniae*.

も高値を示した。次いで GRNX > GFLX > MFLX > TFLX の順であった。ESBL 産生 *K. pneumoniae* では、どの薬剤の達成確率も低く、最も高いもので PUFX の 43.63% であった。次に、横軸

を AUC*f/MIC 値、縦軸を達成確率として、*S. pneumoniae* における AUC*f/MIC 値ごとの各薬剤の達成確率を示した (Fig. 1)。AUC*f/MIC 値が 200 までは、GRNX と MFLX の達成確率は、わず

かにGRNXが上回るものの大きな差は認められなかった。しかし、GRNXはAUC*f/MIC値250での達成確率が90%を上回るのに対し、MFLXでは210を越えると急激に達成確率が低下した。

考察

現在、セフェム系やキノロン系薬を代表とする多くの経口抗菌薬が開発され、服用や処方の手軽さから市中感染症では頻繁に用いられている。そこで、日本で発売されている経口キノロン系薬剤8剤について呼吸器感染症の原因菌を中心に抗菌力や有効性について評価を行った。抗菌力の比較では、グラム陽性球菌に対してはGRNXが最も優れていた。これは、メシル酸ガレノキサシン水和物が独自の化学構造を有するキノロン系抗菌薬でありDNA gyraseおよびTopoisomerase IVを阻害するdual inhibitorであるために強い抗菌活性があると考えられる¹⁶⁾。しかし、*S. agalactiae*ではMIC₉₀において高値を示す薬剤が多かった。*S. agalactiae*は婦人科や尿路感染症でとりわけ問題となる菌であり、そのような背景から耐性化が進んでいるものと考えられる。唯一、小児に適応があるNFLXは*H. influenzae*以外はMIC値が高く、臨床治療に使用できるレベルではない。小児感染症から分離される菌ではセフェム系やマクロライド系などの小児で繁用される薬剤の耐性化が進んでおり¹⁷⁾、小児に使用できるキノロン系薬剤の開発は急務であると考えられる一方で、菌に対する抗菌力だけでなく体内動態も考慮して有効性を評価するPK-PD理論が提唱され実践されつつある。キノロン系薬剤もその一つであり、抗菌薬の中では解析の進んだ系統の一つでもある。キノロン系薬のグラム陽性菌に対するターゲット値については、*S. pneumoniae*でいくつかの報告が存在する。LACYら¹⁸⁾は*in vitro*で感染モデルを作成し、LVFXとCPFEXを使用して*S. pneumoniae*の菌量の検討

をしている。その結果からAUC/MICが>30では-4 logの減少率があったがそれ以下では効果は低く、再増殖が見られたとしている。LISTERら²⁾も*S. pneumoniae*の*in vitro*における感染モデルでAUC/MICが32~44で最大であったとしている。また、PRESTONら¹⁹⁾はLVFXを用いた134例を対象にして臨床効果とAUC/MICとの相関をとった結果、AUC/MIC>25で臨床的にも細菌学的にも効果が良好であったとしている。これらのデータからグラム陽性菌に対するターゲット値は30とされている。グラム陰性菌に対するターゲット値についてはFORRESTら²⁰⁾が最初に報告している。CPFEXのグラム陰性菌に対する細菌学的効果は、AUC/MICが<125で28%であったのに対して、>125では82%の効果を認め有意差($p \leq 0.001$)が認められたと報告している。そこでこれらのデータを使用し、PK-PD理論に基づく評価を行った結果、それぞれの菌種で特徴的な結果となった。呼吸器感染症の最も主要な菌種である*S. pneumoniae*ではGRNXが最も良く、MFLXやGFLXも良好な結果であった。一方で、LVFXについては14.74%と低値であった。しかし、LVFXはMSSAには最も達成確率が高い結果となった。現在までにその臨床効果からLVFXは広く使用されてきた。成人の細菌感染症における原因菌との関係から臨床治療において大きな成果があったとも考えられる。また、キノロン系薬剤を必要とする感染症患者の多くは高齢者であり、腎機能低下から健常人よりもAUCが大きくなり、臨床効果が認められたと考えられる。しかし、現在における耐性菌増加の現状から、より有効に作用するまでには至っていなかった可能性も考えられる。

キノロン系薬剤の耐性化は、外来治療においてその抗菌スペクトラムの広さから経口キノロン薬は繁用され、特に市中感染症の原因菌となる菌種で問題となっている¹⁾。尿路感染症の原因菌である*Escherichia coli*や*Neisseria gonorrhoeae*はその

代表でもあり、高率に耐性を獲得している^{21,22)}。一方で呼吸器感染症の原因菌に対しても問題となりつつあり、特に *S. pneumoniae* の耐性化は最も重要視されている。REINERTら²³⁾の報告では、ヨーロッパにおける LVFX 耐性は 0.8% であったと報告している。中でもイタリアやスペインなどは 1% を越える状況にある。一方、Ho らの報告では香港における耐性は 13.3% と高率である²⁴⁾。日本においては 1999~2000 年における Protekt の成績では、肺炎球菌のレボフロキサシン耐性率は 1.3% であったと報告されている²⁵⁾。また、60 歳以上では 15% との報告もある²⁶⁾。今回、測定した *S. pneumoniae* では 1 株が LVFX 耐性であった。現状では 100 株に 1 株の割合ではあるが、今後は如何にして耐性菌の発現を抑えるかが重要である。そこで、PK-PD 理論は臨床効果だけでなく、耐性菌発現の予測にも使用することができるという考えがある。耐性菌が発現もしくは変異株が選択される濃度 MSW やそれを阻止する濃度 MPC の概念を使用して予測することができる。キノロン系薬の耐性は DNA gyrase か Topoisomerase IV の変異によるものが多くを占めるが、このような変異株が一定の薬剤濃度範囲で選択されると考えられている。FIRSOV ら²⁷⁾は *S. aureus* に対してキノロン系薬は AUC/MIC が 200 の場合には MIC 値の増加、いわゆる耐性菌の発現や選択はなかったとしている。今回の検討において AUC/MIC が 200 の場合に達成確率が 90% 以上を示したのは GRNX と MFLX であった。これら薬剤は *S. pneumoniae* に対してキノロン耐性を発現しにくい薬剤と考えられる。さらに、GRNX は AUC/MIC が 250 においても達成確率は減少せず、より耐性菌を出現させにくいと考えられた。また、今回検出された LVFX 耐性菌に対して GRNX の MIC 値は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と低く、GRNX は LVFX 耐性株に対して MIC 値によっては有効である可能性が示唆された。しかし、LVFX 耐性株はすでに変異が存在するため、更なる変異

により GRNX にも耐性化することが予想されることより慎重な投与が必要であると考えられる。さらに排出蛋白による薬剤の汲み出しや qnr 遺伝子による耐性も存在し²⁸⁾、これらを同時に獲得した場合の考慮も今後必要になると思われる。

文献

- 1) NIKI, Y.; H. HANAKI, M. YAGISAWA, *et al.*: The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part 1: a general view of antibacterial susceptibility. *J. Infect. Chemother.* 14: 279~290, 2008
- 2) LISTER, P. D. & C. C. SANDERS: Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 43: 79~86, 1999
- 3) CRAIG, W. A.: Does the dose matter? *Clin. Infect. Dis.* 33: 233~237, 2001
- 4) CRAIG, W. A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 26: 1~10, 1998
- 5) DRILICA, K.: The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 52: 11~17, 2003
- 6) HOOPER, D. C.: Mechanisms of quinolone resistance. *Drug Resist. Update* 2 :38, 1999
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 16th informational supplement M100-S16 and M45-P. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 7th ed. Document M7-A7. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006
- 8) NAKASHIMA, M.; T. UEMATSU, M. KANAMARU, *et al.*: Phase I study of levofloxacin, (S)-(-)-ofloxacin. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 23: 515~520, 1992
- 9) 橋本 茂: 臨床薬理シリーズ 63. ピリドンカルボン酸系抗菌剤 トシル酸トスフロキサシン

- の体内動態。化学療法の領域6: 1694~1705, 1990
- 10) 上田 泰, 齊藤 篤, 嶋田甚五郎, 他: AM-715に関する臨床的研究。Chemotherapy 29: 202~219, 1981
 - 11) 小林宏行, 志村政文: BAYo9867 (Ciprofloxacin) の臨床第一相試験。Chemotherapy 33: 140~169, 1985
 - 12) 中島光好, 植松俊彦, 小菅和仁: NM441の臨床第I相試験。日本化学療法学会雑誌 44: 180~206, 1996
 - 13) 中島光好, 植松俊彦, 小菅和仁, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacinの臨床第I相試験。I. 短回経口投与。日本化学療法学会雑誌 47: 175~206, 1999
 - 14) 大西明弘, 豊城隆明, 吉川健一, 他: 塩酸モキシフロキサシン (BAY12-8039) の第I相臨床試験における安全性, 薬物動態および腸内細菌叢への影響の検討。薬理と治療 33: 1029~1045, 2005
 - 15) 内田英二: Garenoxacinの臨床第I相: 臨床薬理試験。日本化学療法学会雑誌 55: 95~115, 2007
 - 16) INCE, D.; X. ZHANG, L. C. SILVER, *et al.*: Dual targeting of DNA gyrase and topoisomerase IV: target interactions of garenoxacin (BMS-284756, T-3811ME), a new desfluoroquinolone. Antimicrob. Agents Chemother. 46: 3370~3380, 2002
 - 17) CHIBA, N.; R. KOBAYASHI, K. HASEGAWA, *et al.*: Acute respiratory diseases study group. Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein and macrolide resistance genes, and serotype of *Streptococcus pneumoniae* isolates from community-acquired pneumonia in children. J. Antimicrob. Chemother. 56: 756~760, 2005
 - 18) LACY, M. K.; W. LU, X. XU, *et al.*: Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* model of infection. Antimicrob. Agents Chemother. 43: 672~677, 1999
 - 19) PRESTON, S. L.; G. L. DRUSANO, A. L. BERMAN, *et al.*: Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 1098~1104, 1998
 - 20) FORREST, A.; D. E. NIX, C. H. BALLOW, *et al.*: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob. Agents Chemother. 37: 1073~1081, 1993
 - 21) LAUTENBACH, E.; N. O. FISHMAN, W. B. BILKER, *et al.*: Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections. Arch. Intern. Med. 162: 2469, 2002
 - 22) Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 56: 332, 2007
 - 23) REINERT, R. R.; S. REINERT, M. van der LINDEN, *et al.*: Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. Antimicrob. Agents Chemother. 49: 2903~2913, 2005
 - 24) HO, P. L.; T. L. QUE, S. S. CHIU, *et al.*: Fluoroquinolone and other antimicrobial resistance in invasive pneumococci, Hong Kong, 1995-2001. Emerg. Infect. Dis. 10: 1250~1257, 2004
 - 25) CANTON, R.; M. MOROSINI, M. C. ENRIGHT, *et al.*: Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. J. Antimicrob. Chemother. 52: 944~952, 2003
 - 26) 横山伸一, 佐藤 清, 吉田 繁, 他: フルオロキノロン耐性 *Streptococcus pneumoniae* の検出状況と分子疫学的検討。感染症学雑誌 78: 428~434, 2004
 - 27) FIRSOV, A. A.; S. N. VOSTROV, I. Y. LUBENKO, *et al.*: *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylo-*

coccus aureus. Antimicrob. Agents Chemo-
ther. 47: 1604~1613, 2003

JACOBY: Quinolone resistance from a transfer-
able plasmid. Lancet 351: 797~799, 1998

28) MARTINEZ, M. L.; A. PASCUAL & G. A.

Antibacterial activity of quinolones against various clinically isolated strains and evaluation of efficacy based on the pharmacokinetics/pharmacodynamics theory

TATSUYA NAKAMURA, CHIHIRO SHIMIZU, KANAME HIRAKAWA, SACHIKO INUI,
KAZUYUKI OKUDA, CHIYO NAKATA, HIROKO FUJIMOTO,
HIROE OKURA, YOSHIKO UEMURA and HAKUO TAKAHASHI

Department of Clinical Laboratory,
Kansai Medical University Hirakata Hospital

We compared the antimicrobial activities of oral quinolones, ciprofloxacin (CPFX), gatifloxacin (GFLX), garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX), moxifloxacin (MFLX), norfloxacin (NFLX), prulifloxacin (PUFX), and tosufloxacin (TFLX) using *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Klebsiella pneumoniae*, and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) isolated from clinical materials. Based on the pharmacokinetics-pharmacodynamics theory, the target attainment rate at the area under the curve (AUC)/MIC of 120 or more for Gram-negative and 30 or more for Gram-positive bacteria was calculated using Monte Carlo simulation (MCS), and was assessed as the efficacy. GRNX showed the lowest MIC₅₀ and MIC₉₀ values (0.03 and 0.06 μ g/ml, respectively) against *S. pneumoniae*, suggesting its potent antimicrobial activity. GRNX also exhibited the most potent antimicrobial activity against Gram-positive bacteria (*S. agalactiae*, *S. pyogenes*, MSSA) other than *S. pneumoniae*. The antimicrobial activity of CPFX against *H. influenzae* was most potent. The MIC₅₀ and MIC₉₀ values were 0.016 μ g/ml each. However, the MIC₅₀ and MIC₉₀ values of the other agents were also favorable. PUFX showed the most potent antimicrobial activity against ESBL-producing *K. pneumoniae*. Both of MIC₅₀ and MIC₉₀ values were 0.06 and 1 μ g/ml, respectively. On efficacy assessment using MCS, GRNX, GFLX, and MFLX showed a probability of 90% or more against *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*. Against *S. agalactiae*, GRNX, MFLX, and GFLX showed a probability of approximately 60%. All agents showed a low probability against ESBL-producing *K. pneumoniae*; PUFX showed a maximum (43.63%). GRNX, MFLX, GFLX, and LVFX showed a probability of 90% or more against MSSA. Furthermore, we investigated the probability that the target value of resistance inhibition, an AUC/MIC of more than 200 against *S. pneumoniae*, is achieved. GRNX showed the highest probability (95.05%). It also exhibited a similar probability even when the target value was established as 250. Recently, the widespread use of quinolones has increased the number of quinolone-resistant bacteria. In the future, antimicrobial agents should be selected with respect to more potent therapeutic effects and resistance inhibition, and an appropriate dose and administration method must be employed.