

## Sitafloxacin およびその他ニューキノロン系抗菌薬の *Streptococcus pneumoniae* 各種臨床分離株に対する 殺菌作用に関する検討

小林寅喆・金山明子・長谷川美幸  
東邦大学医学部看護学科感染制御学

金子明寛

東海大学医学部口腔外科

(2012年12月25日受付)

*Streptococcus pneumoniae* の呼吸器感染症由来株に対する sitafloxacin の殺菌作用に関する基礎的検討を行った。試験菌として penicillin 耐性株 (PRSP), macrolide 耐性株 (*mefA* 保有, *ermB* 保有), キノロン耐性株 (*gyrA* 変異, *gyrA+parC* 変異) を用いた。各試験菌をストレプト・ヘモ サプリメント ‘栄研’ 加 Mueller Hinton broth に約  $10^5$  CFU/mL となるように調製し, sitafloxacin (STFX), garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX) の  $1 \times \text{MIC}$ , 常用投与量における  $C_{\text{max}}$  および  $C_{\text{max}}$  から 4 時間後血中濃度 ( $C_{\text{max}} 4 \text{ hr}$ ) 相当に調製した濃度における作用 8 時間までの経時的殺菌曲線を測定した。

キノロン系薬耐性遺伝子変異を有する一部の菌株を除き, いずれの試験抗菌薬の  $C_{\text{max}}$  および  $C_{\text{max}} 4 \text{ hr}$  の作用で経時的な殺菌が見られた。*gyrA* および *gyrA+parC* 変異を有する *S. pneumoniae* に対して STFX は  $C_{\text{max}}$  の作用で 4~8 時間後に検出限界以下 ( $< 1.3 \log \text{CFU/mL}$ ) にまで殺菌した。GRNX の  $C_{\text{max}}$  の作用では 8 時間後に検出限界以下には至らず, LVFX は菌数の減少は見られなかった。また, 各試験薬を  $1 \times \text{MIC}$  の作用において STFX はいずれの試験菌に対しても他のニューキノロン系薬に比べ短時間で強い殺菌力を示した。なかでも短時間で STFX の強い殺菌作用が認められた PRSP 株に対して短時間殺菌に関与すると言われている細胞死に関する検討を行った結果, STFX の蛋白合成系に依存しない殺菌作用は GRNX に比較して強いことが確認され, この性質が優れた短時間殺菌作用に反映している可能性が推察された。

以上の成績から STFX はキノロン系薬耐性遺伝子変異を有する *S. pneumoniae* に対しても強い殺菌力を有することから臨床におけるレスピラトリーキノロンとして優れた臨床効果が期待できるものと思われた。

1980年代にニューキノロン (NQ) 系抗菌薬が開発され、その後改良を重ねたNQ系薬が臨床で応用され効果をあげてきた。しかしその一方で、泌尿器感染症由来の腸内細菌を代表するグラム陰性菌や上下気道感染症由来の *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌におけるNQ系薬耐性化が問題となっている<sup>1,2)</sup>。近年ではこれらの耐性菌に対しても強い抗菌活性を有する moxifloxacin (MFLX), garenoxacin (GRNX) および sitafloxacin (STFX) などの次世代NQ系抗菌薬が呼吸器感染症に対する有効なレスピラトリーキノロンとして期待されている。なかでもSTFXは作用機序としてDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVの両酵素に高い親和性を有することから<sup>3,4)</sup>、各種NQ系薬耐性菌に対しても強い抗菌活性を示し、優れた細菌学的効果が認められている<sup>5)</sup>。

今回、このような細菌学的効果を検証する一環として呼吸器感染症の主要起炎菌である *S. pneumoniae* の各種臨床分離株に対するSTFXおよびその他NQ系抗菌薬の殺菌作用について基礎的検討を行ったので報告する。

## 材料

### 試験抗菌薬

Sitafloxacin (第一三共), garenoxacin (アステラス製薬), levofloxacin (LVFX, 第一三共) の力価が明らかな原末を用いた。なお、各原末は開発会社より分与を受けた。

### 試験菌株

呼吸器感染症患者より分離された各種耐性機構が異なる *S. pneumoniae* を用いた。内訳はNo. 31 (penicillin 耐性株), No. 29 (*mefA* 保有株), No. 109 (*ermB* 保有株), No. 91 [*gyrA* (Ser81 → Phe, Ala115 → Val) 変異株], No.160 [*gyrA* (Ser81 →

Phe) + *parC* (Ser79 → Phe) 変異株] および ATCC 49619 の6株である。

## 方法

### MIC測定

Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) のガイドラインM7-A8<sup>6)</sup> およびM100-S20<sup>7)</sup> に準じた微量液体希釈法によって測定した。

### 各種耐性機構の検索

Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) は penicillin GのMIC値が8 $\mu$ g/mL以上とした。マクロライド系薬耐性遺伝子の *mefA* および *ermB* は、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 遺伝子検出試薬<sup>®</sup> (湧永製薬) を用い添付文書に従いPCR法により検出した。キノロン耐性決定領域 (QRDR) における *gyrA* および *parC* 変異については JANOIR ら<sup>8)</sup> および PAN ら<sup>9)</sup> の方法に準じて解析した。

### 殺菌曲線

ストレプト・ヘモ サプリメント ‘栄研’ (栄研化学, 以下ヘモ サプリメント) 加 Mueller Hinton broth (Difco, 以下MHB) を用いて各試験抗菌薬の1 $\times$ MIC, C<sub>max</sub> および C<sub>max</sub> から4時間後血中濃度 (C<sub>max</sub> 4hr) 相当に調製し、試験菌を接種して35°Cで振盪培養を行い2, 4, 8時間後の生菌数を測定した。それぞれの濃度はTable 1およびTable 2に示した。なお、C<sub>max</sub> および C<sub>max</sub> 4hr は各薬剤の添付文書を参考に、常用量の単回経口投与時の血中濃度から算出した。

### 各種条件下における殺菌作用

MORRISSEY ら<sup>10)</sup> および MALIK ら<sup>11)</sup> の方法を参考に行った。酸素非要求性での作用および蛋白合成系に依存しない殺菌作用を検証するために、嫌気性条件および chloramphenicol (CP) を一定量添加

**Table 1. Antibacterial activities of three quinolones against *S. pneumoniae* strains.**

Test strain	Antimicrobial resistance	MIC( $\mu$ g/mL)		
		sitafloxacin	garenoxacin	levofloxacin
ATCC49619		0.03	0.06	1
No.31	penicillin (PRSP)	0.06	0.25	2
No.29	macrolide ( <i>mefA</i> )	0.12	0.12	1
No.109	macrolide ( <i>ermB</i> )	0.12	0.12	1
No.91	quinolone ( <i>gyrA</i> )	0.5	1	32
No.160	quinolone ( <i>gyrA+parC</i> )	0.5	0.5	8

**Table 2. Concentration of Cmax and Cmax 4 hr for three quinolones.**

	Conc.( $\mu$ g/mL)		
	sitafloxacin	garenoxacin	levofloxacin
Cmax	1	7.19	8.04
Cmax4hr	0.47	5	4.14

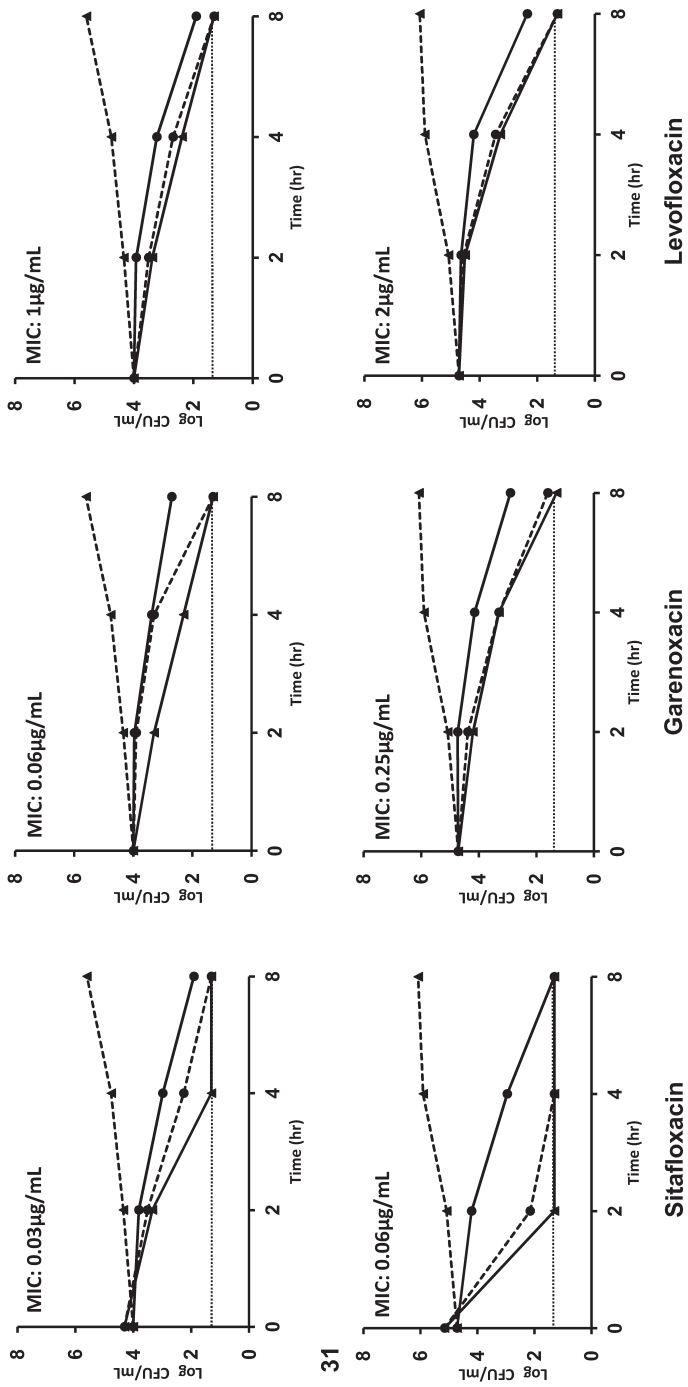
した条件における殺菌作用を検討した。すなわち、ヘモサプリメント加MHBに約 $10^6$ CFU/mLとなるように試験菌を接種し、35°Cで2時間、振盪培養を行い、脱酸素剤キャップ(栄研化学)を装着した滅菌試験管(嫌気条件下)およびアルミキャップ滅菌試験管(好気条件下)に分注した。これらを35°Cで振盪培養を行い10分後にCPを2.5 $\mu$ g/mLとなるように加えさらに10分間、振盪培養を行った。CPを加えない条件については20分間、振盪培養を行った。その後STFXおよびGRNXそれぞれ1 $\mu$ g/mLおよび7.2 $\mu$ g/mLとなるように加え、さらに2時間、振盪培養を行い、生菌数を測定した。

## 結果

*S. pneumoniae*の各種臨床分離株に対する試験キノロン薬の殺菌曲線をFig. 1に示した。*S.*

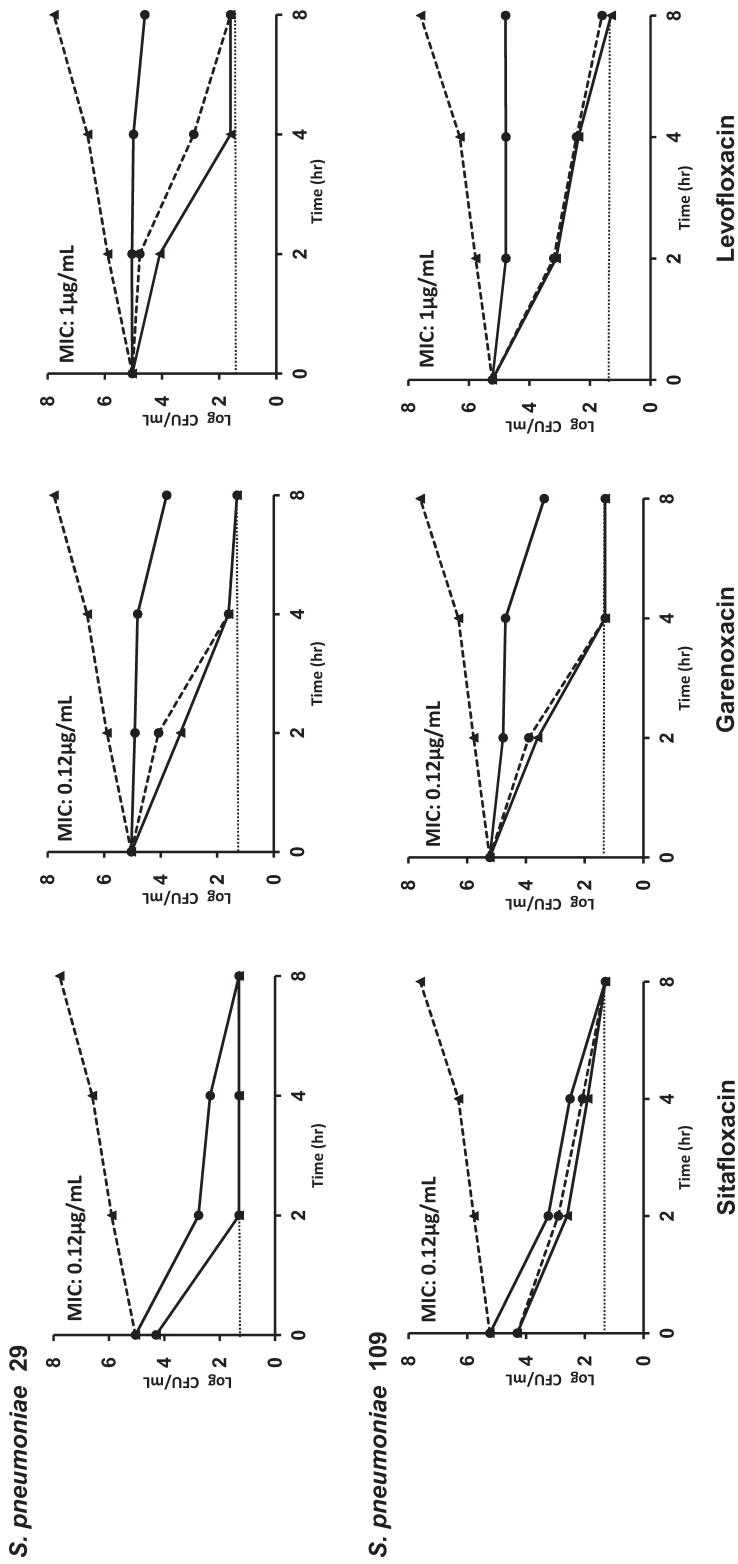
*pneumoniae* ATCC 49619株に対していずれの試験抗菌薬も経時的に殺菌性を示し、STFXはCmaxの濃度で4時間後に検出限界以下となった。GRNXおよびLVFXはCmax, Cmax 4hrの両濃度で8時間後に検出限界以下となった。No. 31株に対して、STFXはCmaxの濃度で2時間後に、Cmax 4hrの濃度で4時間後に検出限界以下まで殺菌したのに対し、GRNX, LVFXは両濃度とも検出限界以下になるまで8時間を要した。No. 29株に対して、STFXはCmax, Cmax 4hrともに2時間で検出限界以下まで殺菌したが、GRNXは両濃度とも8時間後に、LVFXはいずれの濃度でも検出限界以下にならなかった。No. 109株はGRNXのCmax, Cmax 4hrの濃度で4時間後には検出限界以下になったが、STFXおよびLVFXは検出限界以下となったのは8時間後であった。QRDR変異を有する2株において、No. 91株に対してSTFXはCmax, Cmax 4hrの両濃度で8時間

Fig. 1. Bactericidal activities of quinolones against ATCC 49619 and clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*.  
*S. pneumoniae* ATCC49619



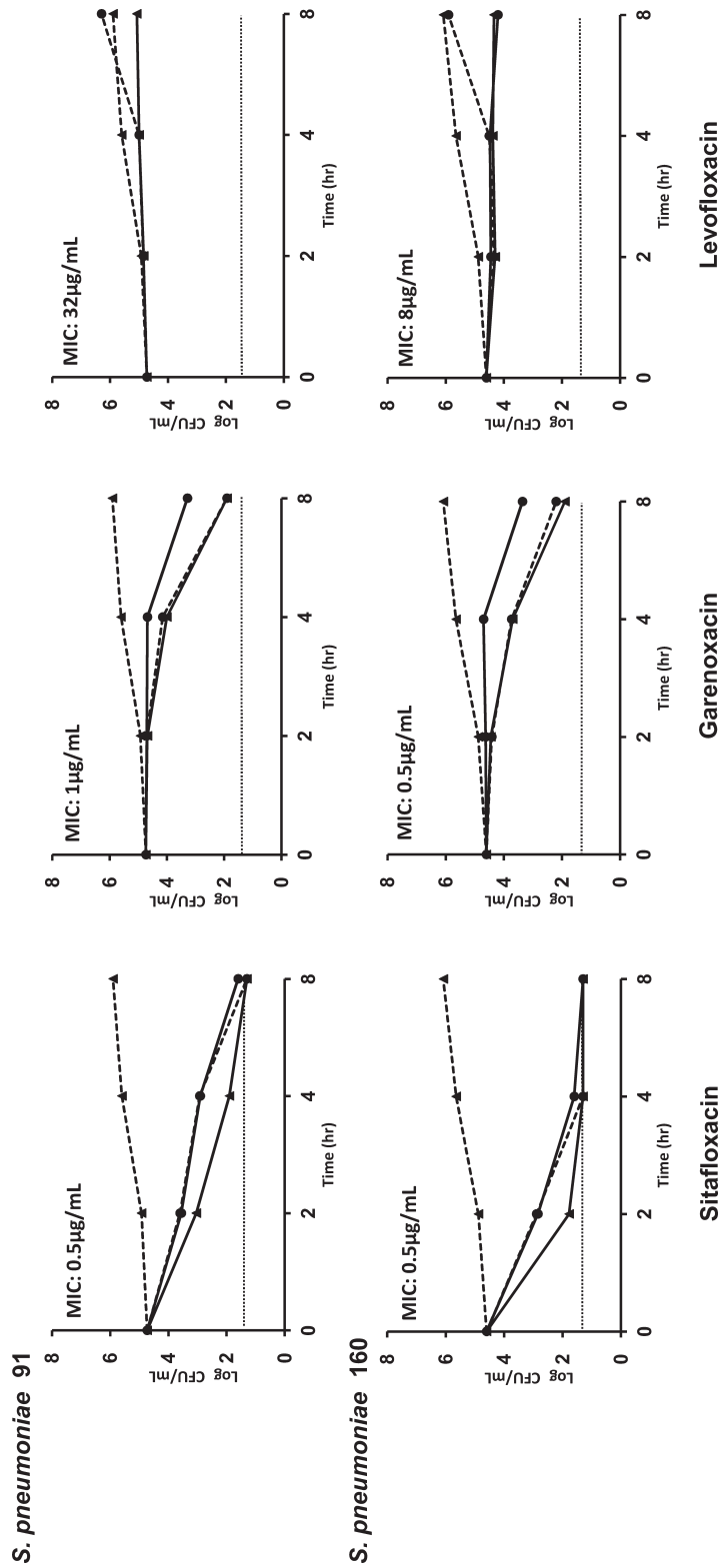
Symbols: ●, MIC; ▲, C<sub>max</sub>; ○, C<sub>max</sub> 4hr; —, control; - - - -, lower limit of detection (<1.3 log CFU/mL).

Fig. 1. (Continued).



Symbols: ●, MIC; ▲, Cmax; —, Cmax 4 hr; - - -, control; ·····, lower limit of detection (< 1.3 log CFU/mL).

Fig. 1. (Continued).



Symbols: ●, MIC; ▲, C<sub>max</sub> 4 hr; ---, C<sub>max</sub> 4 hr; - - - - -, control; - · - · - · -, lower limit of detection (<1.3 log CFU/mL).

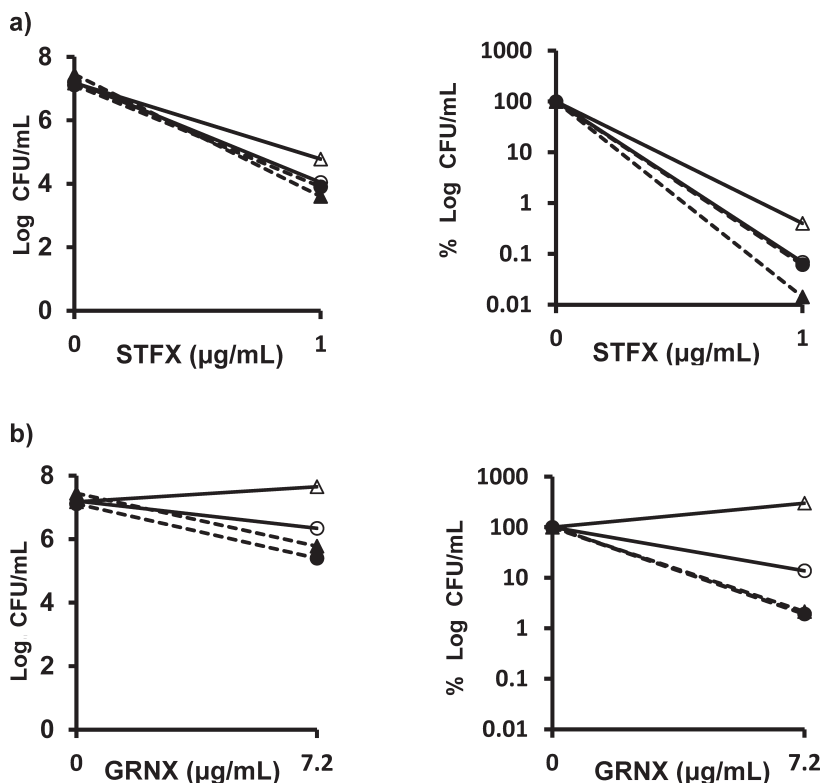
後に検出限界以下に殺菌したが、GRNXはいずれの濃度でも検出限界以下には至らず、LVFXは8時間まで接種菌量とほぼ変わらず静菌的であった。*gyrA*および*parC*の2箇所に変異を有するNo. 160株に対してSTFXはCmax, Cmax 4hrともに4時間後に検出限界以下に、8時間後には1×MICにおいても検出限界以下に殺菌した。一方、GRNXではCmax, Cmax 4hrの濃度で8時間後に $1.6 \times 10^1$  CFU/mL以下に菌数を減少させたが試験菌は残存していた。LVFXはNo. 91株同様8時間まで菌数の減少は見られなかった。

STFXおよびGRNXの殺菌曲線において2時間

で明らかに差が見られたNo. 31株に対する各種条件における殺菌作用をFig. 2に示した。STFXは好気条件、嫌気条件下およびCPを加えた好気条件下における殺菌力にほとんど差はみとめられなかった。CPを加えた嫌気条件下ではCPを加えなかった嫌気条件下に比べ約10倍殺菌力が減弱した。一方、GRNXは好気条件および嫌気条件下による殺菌力に大きな差は見られなかったが、CPを加えることによって殺菌力に差が見られ、特にCPを加えた嫌気条件下ではCPを加えなかった嫌気条件下に比べ生菌数は約100倍多く、殺菌作用は全く認められなかった。

**Fig. 2. Bactericidal activities of sitafloxacin and garenoxacin against *S. pneumoniae* 31 (PRSP) under anaerobic condition.**

Exponentially growing *S. pneumoniae* 31 (PRSP) was treated with sitafloxacin (a), or garenoxacin (b) for 2 hours under aerobic conditions and anaerobic conditions initiated 20 min before drug addition, or treatment with 2.5 μg/mL chloramphenicol added 10 min before the quinolone.



Symbols: —○—, aerobic conditions, chloramphenicol added; ---●---, aerobic conditions, without chloramphenicol; —△—, anaerobic conditions, chloramphenicol added; ---▲---, anaerobic conditions, without chloramphenicol.

## 考察

STFXは呼吸器感染症の主要起炎菌に対して強い抗菌力を有し、優れた臨床効果を示すことから新しいレスピラトリーキノロン薬として期待されている。STFXの抗菌力に関し、天野ら<sup>12)</sup>が2009年に臨床から分離した株に対する抗菌活性においてSTFXの*S. pneumoniae*に対するMIC<sub>90</sub>は0.03μg/mLでMICが0.06μg/mLを超える株は認められず、*Haemophilus influenzae*に対しても試験菌株すべて0.004μg/mL以下で発育を阻止し、同時に測定した同系統抗菌薬であるMFLXおよびGRNXに比べても2~4倍低いMICを示している。これらの強い抗菌力を裏づけるように各種呼吸器感染症においてSTFXの優れた臨床効果が示されている。斎藤ら<sup>13)</sup>の呼吸器感染症に対する一般臨床試験では*S. pneumoniae*および*H. influenzae*に対するSTFXの細菌学的効果はそれぞれ91.3%, 100%, 馬場ら<sup>14)</sup>の耳鼻咽喉科感染症に対する臨床試験では*S. pneumoniae*および*H. influenzae*に対するSTFXの細菌学的効果はともに100%と優れた成績を示している。今回、STFXの優れた細菌学的効果を検証する一環として*S. pneumoniae*に対する殺菌作用について基礎的検討を行った。その結果、STFXは各種抗菌薬耐性機構を有する*S. pneumoniae*に対してCmaxおよびCmaxから4時間後を想定した濃度において2~4時間で試験菌の多くを検出限界以下にまで殺菌することが確認された。また、同時に測定したレスピラトリーキノロン薬として位置づけられているGRNXに比べて短い時間で殺菌することが判明した。今回実験に用いた濃度は両薬剤とも常用量の単回投与時のCmaxおよびCmaxから4時間後を想定した濃度であり、STFXは1μg/mLと0.47μg/mL、GRNXは7.19μg/mLと5μg/mLと両薬のMIC値と比較してもSTFXにとって有利

な条件ではなかった。さらにQRDR変異を有する2株に対してSTFXはGRNXに比べ経時的生菌数減少が顕著で、両者の殺菌曲線に差を認めた。これら2株に対する両薬のMIC値は0.5~1μg/mLとほとんど差がなく、今回設定したSTFXおよびGRNXの濃度各々MICの2倍および7~14倍であることを考えると両薬剤の殺菌曲線の違いは興味深い現象である。STFXの強い抗菌力に関する特徴として、変異型酵素を含めた標的酵素に対する強い阻害作用をもつと報告されている<sup>15,16)</sup>。今回試験菌として用いた*S. pneumoniae*においてDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVの2つの標的酵素に対するSTFXのIC<sub>50</sub>値はほぼ同じ値であり<sup>4)</sup>、STFXはdual inhibitory activityを示すと言われている。しかし、これらの指標はキノロン薬耐性菌を含む細菌に対する抗菌力の強さに関するもので、短時間における殺菌作用を説明できるものではない。神田ら<sup>17)</sup>はヒト血中濃度シミュレーションモデルを用いて*S. pneumoniae*に対するSTFXの殺菌力について検討し、100mg、2回投与時の血中濃度推移を再現した結果において本薬の作用直後から強い殺菌力を示し、測定24時間まで生菌数は検出限界以下を維持していたと報告している。今回、我々が実施した短時間での殺菌作用と同様な傾向であるが、この理由についてキノロン薬の治療効果に相関するAUC/MICやCmax/MICではその根拠にまでは至らない。VISALLIら<sup>18)</sup>もpenicillin感性および耐性の各種*S. pneumoniae*に対してDU-6859a (STFX)を含む各種キノロン系抗菌薬およびimipenem, cefotaximeおよびvancomycinの殺菌力について検討しDU-6859a (STFX)は試験抗菌薬の中でも濃度依存的に最も強い殺菌力を有していることを報告した。しかしながらそのメカニズムまでは明らかにされていない。

キノロン系抗菌薬が短時間で細菌を細胞死に導くメカニズムについてMALIKら<sup>11)</sup>は大腸菌を対



象として、まずDNA ジャイレース複合体とキノロン系抗菌薬が結合して quinolone-gyrase-DNA complex が形成された後に、DNA の合成阻害により緩やかな細胞死が生じる (A)、染色体の断片化が起こり、これにより急速な細胞死が生じる (B) の2段階のステップによって殺菌されるとしている。そのうち (B) のステップが短時間殺菌と関連していると結論づけている。また、この (B) のステップは1) 酸素要求性で蛋白合成に依存する、2) 酸素非要求性で蛋白合成に依存する、3) 蛋白合成に依存しない3通りの機序が存在するとし、キノロン系抗菌薬の化学構造によって差があることを実験的に証明している。今回の殺菌曲線においてSTFXおよびGRNXの殺菌力に顕著な差が認められたNo. 31 (PRSP) 株を対象に短時間殺菌に関与しているキノロン系薬の細胞死への作用について検討した。その結果STFXは好氣的、嫌氣的条件さらにCPを加えた好氣的条件において殺菌力にほとんど差は見られず、CPを加えた嫌氣的条件で若干殺菌力が弱くなるものの初期菌量に比べ2log以上菌量は減少していた。しかし、GRNXはCPを加えた条件における殺菌力は弱く、特に嫌氣的条件では菌量の減少は全く見られず、その作用に明らかな相違が認められた。これに関連してMORRISSEYら<sup>10)</sup>も同様に各種キノロン系薬を用いた殺菌作用に関する実験で、DU-6859a (STFX) は*S. pneumoniae*および*Enterococcus faecalis*に対して他の薬剤には見られない特異的な殺菌作用が認められていることを報告している。すなわちSTFXの*S. pneumoniae*に対する短時間での強い殺菌力はDRLICAら<sup>19)</sup>が示しているキノロン系抗菌薬による細胞死への機序のひとつである蛋白合成系に依存しない付加的な作用を有することが示唆された。しかしながら、今回得られた新しい知見は両薬剤の短時間における殺菌力に明らかな差が見られた1株に対する成績であることから短時間殺菌作用について十分に

説明できるものではないが、今まで明らかにされていなかったキノロン系薬、特にSTFXの殺菌メカニズムの解析への手がかりになると考えられた。今後、他菌種に対する殺菌作用およびキノロン系薬の構造解析を含め更なる検討が必要であると考える。

以上のことから他キノロン系薬と比較しSTFXは各種条件に影響を受けにくく、*S. pneumoniae*に対して短時間で強い殺菌力を有する新しいタイプのキノロン系薬であることが考えられた。そのためSTFXはこれらの性質から各種感染巣においても強い殺菌力が発揮され、優れた臨床効果が期待できるものと思われた。

## 文献

- 1) PELEG, A. Y. & D. C. HOOPER: Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *N. Engl. J. Med.* 362: 1804~1813, 2010
- 2) BUSH, K.; P. COURVALIN, G. DANTAS, *et al.*: Tackling antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 9: 894~896, 2011
- 3) TANAKA, M.; Y. ONODERA, Y. UCHIDA, *et al.*: Inhibitory activities of quinolones against DNA gyrase and topoisomerase IV purified from *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 2362~2366, 1997
- 4) OKUMURA, R.; T. HIRATA, Y. ONODERA, *et al.*: Dual-targeting properties of the 3-aminopyrrolidyl quinolones, DC-159a and sitafloxacin, against DNA gyrase and topoisomerase IV: Contribution to reducing *in vitro* emergence of quinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 62: 98~104, 2008
- 5) KEATING, G. M.: Sitafloxacin: In bacterial infections. *Drugs* 71: 731~744, 2011
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard—Eighth Edition, CLSI, Wayne, PA USA, 2008
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute:

- Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational supplement, CLSI, Wayne, PA USA, 2010
- 8) JANOIR, C.; V. ZELLER, M. D. KITZIS, *et al.*: High-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires mutations in *parC* and *gyrA*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 2760~2764, 1996
  - 9) PAN, X. S.; J. AMBLER, S. MEHTAR, *et al.*: Involvement of topoisomerase IV and DNA gyrase as ciprofloxacin targets in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 2321~2326, 1996
  - 10) MORRISSEY, I. & J. T. SMITH: Bactericidal activity of the new 4-quinolones DU-6859a and DV-7751a. *J. Med. Microbiol.* 43: 4~8, 1995
  - 11) MALIK, M.; S. HUSSAIN & K. DRLICA: Effect of anaerobic growth on quinolone lethality with *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 28~34, 2007
  - 12) 天野綾子, 松崎 薫, 岸 直子, 他: 2009年臨床分離株に対する Sitafloxacin の抗菌活性。 *Jpn. J. Antibiotics* 63: 411~430, 2010
  - 13) 斎藤 厚, 谷川原祐介, 渡辺 彰, 他: 呼吸器感染症に対する sitafloxacin の一般臨床試験。 *日本化学療法学会雑誌S56*: 63~80, 2008
  - 14) 馬場駿吉, 鈴木賢二, 山中 昇, 他: 耳鼻咽喉科感染症に対する sitafloxacin の有効性, 安全性および組織移行性。 *日本化学療法学会雑誌S56*: 110~120, 2008
  - 15) TANAKA, M.; T. WANG, Y. ONODERA, *et al.*: Mechanism of quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Chemother.* 6: 131~139, 2000
  - 16) AKASAKA, T.; Y. ONODERA, M. TANAKA, *et al.*: Cloning, expression, and enzymatic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* topoisomerase IV. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 530~536, 1999
  - 17) 神田裕子, 黒坂勇一, 藤川香津子, 他: Sitafloxacin の細菌学的評価。 *日本化学療法学会雑誌S56*: 1~17, 2008
  - 18) VISALLI, M. A.; M. R. JACOBS & P. C. APPELBAUM: MIC and time-kill study of activities of DU-6859a, ciprofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, cefotaxime, imipenem, and vancomycin against nine penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 362~366, 1996
  - 19) DRLICA, K.; M. MALIK, R. J. KERNS, *et al.*: Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52 : 385~392, 2008
-

## Bactericidal activity of sitafloxacin and other new quinolones against antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae*

INTETSU KOBAYASHI, AKIKO KANAYAMA and MIYUKI HASEGAWA

Department of Infection Control and Prevention,  
School of Nursing, Faculty of Medicine, Toho University

AKIHIRO KANEKO

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

We conducted a study to assess the bactericidal activity of sitafloxacin (STFX) against *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered from respiratory infections including penicillin-resistant (PRSP) isolates, macrolide resistant isolates possessing *mefA* and *ermB* resistance genes and quinolone resistance isolates with mutations in *gyrA* or *gyrA* and *parC*. Each isolate tested was grown in hemosupplemented Mueller-Hinton broth and adjusted to approximately  $10^5$  CFU/mL. Isolates were then exposed to a C<sub>max</sub> antimicrobial blood level that would be attained with routine antimicrobial administration and an antimicrobial level that would be expected 4 hours post-C<sub>max</sub> (C<sub>max</sub> 4hr). Bactericidal activity was measured for up to 8 hours. Excluding a subset of *S. pneumoniae* isolates with mutations in the quinolone resistance determining region (QRDR), all quinolones showed bactericidal activity at C<sub>max</sub> and C<sub>max</sub> 4hr antimicrobial concentrations for up to 8 hours. Against *S. pneumoniae* isolates with either *gyrA* or *gyrA* and *parC* mutations, bactericidal activity of STFX was shown for up to 4 to 8 hours following C<sub>max</sub> based on a limit of detection of  $<1.3 \log$  CFU/mL. Garenoxacin (GRNX) did not show bactericidal activity below the limit of detection for up to 8 hours with exposure to C<sub>max</sub> and no bactericidal activity was seen with levofloxacin.

When all quinolones tested were adjusted to concentrations corresponding to their MICs, STFX showed the most rapid bactericidal activity against PRSP. This rapid bactericidal activity in PRSP is a key to the effectiveness of STFX. Our findings show that beyond inhibition of bacterial replication by blocking their DNA replication pathway and synthesis of proteins, STFX demonstrated characteristics contributing to greater bactericidal activity compared to GRNX.

In conclusion, of the newer quinolones, STFX showed the strongest bactericidal activity against *S. pneumoniae* isolates with mutations in the QRDR which indicates that it may show the most effective clinical utility among the quinolones in respiratory infections.