

口腔連鎖球菌に対する garenoxacin の PK-PD パラメータを用いた有効性及び耐性菌出現に関する検討

大西由美・新村裕子・久田晴美・野村伸彦

富山化学工業株式会社総合研究所

(2017年7月31日受付)

2015年から2016年に分離された口腔連鎖球菌60株に対する garenoxacin 及び各種経口抗菌薬の抗菌活性を測定した。 *Streptococcus anginosus* group (SAG) 30株に対する各種抗菌薬の MIC₉₀ は、 garenoxacin (GRNX) が 0.12 µg/mL と最も低く、次いで、 moxifloxacin (MFLX), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) 及び sultamicillin (SBTPC) が 0.25 µg/mL, levofloxacin (LVFX) が 1 µg/mL, azithromycin (AZM) が >16 µg/mL であった。 SAG 以外の口腔連鎖球菌30株に対する各種抗菌薬の MIC₉₀ は、 GRNX が 0.12 µg/mL と最も低く、次いで、 MFLX が 0.25 µg/mL, CVA/AMPC 及び SBTPC が 1 µg/mL, LVFX が 2 µg/mL, AZM が >16 µg/mL であった。

キノロン系抗菌薬の GRNX, LVFX 及び MFLX につき、モンテカルロシミュレーションを用いて MIC 値に対する常用投与量における free area under the curve (fAUC, f: 非蛋白結合率) の比がターゲット値を達成する確率を算出したところ、有効性のターゲット値である fAUC/MIC=30 を達成する確率は、 GRNX で 97.0%, MFLX で 95.9%, LVFX で 66.9% であり、 GRNX が最も高かった。

2013年に分離された SAG 14株に対する各種キノロン系抗菌薬の MIC 及び mutant prevention concentration (MPC) を測定したところ、 GRNX の MIC₉₀ 及び MPC₉₀ は、それぞれ 0.125 µg/mL 及び 0.25 µg/mL であり、 LVFX 及び MFLX より低い値を示した。 MIC₉₀ と MPC₉₀ の間の濃度域である mutant selection window (MSW) を比較すると、 GRNX が最も狭かった。また、 LVFX 及び MFLX の MPC/MIC 比は 1~4 に分布していたのに対し、 GRNX では 1~2 であった。

以上、モンテカルロシミュレーションを用いた有効性評価において高いターゲット値の達成確率を示したこと、低い MPC 値及び狭い MSW を示したことから、 GRNX は有効性及び耐性菌出現抑制の点から、口腔連鎖球菌を原因菌とする感染症に対して有用な薬剤であることが示唆された。

口腔連鎖球菌はヒトの口腔及び上気道に常在し、口腔内細菌叢の一部を形成する菌群である。本来、弱毒性菌と考えられているが、易感染宿主の口腔、泌尿生殖器及び脳や肝臓等の深部臓器に

おいて日和見感染を引き起こす場合がある¹⁾。また、呼吸器感染症を引き起こすことは稀であると考えられていたが、近年、口腔連鎖球菌が種々の呼吸器感染症の原因菌の一つとして重要であるこ

とが報告されている^{2~6)}。

我が国における市中肺炎 (CAP) 及び医療関連肺炎 (HCAP) 患者の気管支肺胞洗浄液を用いた、細菌の16S ribosomal RNA 遺伝子を標的とした網羅的細菌叢解析によると、口腔連鎖球菌が検出菌の22.3%を占めていた。また、誤嚥リスクのある患者における口腔連鎖球菌の検出割合は31.0%であり、誤嚥リスクのない患者と比較して有意に高く、口腔連鎖球菌の誤嚥性肺炎への関与が示唆されている⁷⁾。

口腔連鎖球菌は、*Streptococcus anginosus* group (SAG), *Streptococcus mitis* group, *Streptococcus salivarius* group 及び *Streptococcus mutans* group の4菌群に大別され、このうちSAGは、肺炎、特に高齢者肺炎の原因菌であることが明らかになりつつある^{6,8~11)}。また、高齢者のCAPの4.4%はSAGが原因菌であったとの報告もある⁹⁾。

近年、世界的に薬剤耐性菌の増加が問題となっており、薬剤耐性菌対策に関する世界的な取り組みが求められている。我が国においても、2016年4月に「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が策定され、Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 理論等の科学的根拠に基づいた抗微生物薬の適正使用が目標の一つとして挙げられている。PK-PD理論については既存の抗菌薬につき多くの検討がなされており、キノロン系抗菌薬ではAUC/MICあるいは C_{max}/MIC が臨床効果に相関するとされている¹²⁾。また、耐性菌出現を抑制する指標として mutant prevention concentration (MPC) という概念が提唱されており、MPC以上の濃度では耐性菌が出現しないとされている¹³⁾。

Garenoxacin (GRNX) は日本で初めて開発時にPK-PD試験を実施したキノロン系抗菌薬であり、PK-PDの観点から呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症に対して高い臨床効果が期待でき、かつ耐性菌が出現し難い用法用量が設定されている¹⁴⁾。設定された用法用量である400mg 1日1回経口投与

時のヒト血中蛋白非結合体濃度推移を *in vitro* で再現したモデルにおいて、GRNXは肺炎球菌臨床分離株に対して強く、かつ速やかな殺菌作用を示し、投与開始24時間後において感受性の低下したポピュレーションは認められなかったことが報告されている¹⁵⁾。

今回、GRNXを含む各種経口抗菌薬の口腔連鎖球菌に対する抗菌活性を測定し、キノロン系抗菌薬であるGRNX, levofloxacin (LVFX) 及びmoxifloxacin (MFLX) についてはモンテカルロシミュレーションを用いて有効性を評価した。また、SAGに対するGRNX, LVFX及びMFLXのMPCを測定し、耐性菌出現の可能性についても検討したので併せて報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

薬剤感受性測定及びモンテカルロシミュレーションには、2015年1月~2016年8月に歯科口腔外科領域感染症患者の口腔内閉塞膿より分離、同定された*Streptococcus anginosus* group (SAG) 30株 (*S. anginosus* 12株, *Streptococcus constellatus* 12株, *Streptococcus intermedius* 6株), 及びその他の口腔連鎖球菌30株 (*S. mitis* 13株, *Streptococcus oralis* 9株, *Streptococcus sanguinis* 4株, *S. salivarius* 4株) を用いた。

MIC及びMPCの測定には、2013年に歯科口腔外科領域感染症患者の口腔内閉塞膿より分離、同定されたSAG 14株 (*S. anginosus* 4株, *S. constellatus* 6株, *S. intermedius* 4株) を用いた。

2. 使用薬剤

Garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX), moxifloxacin (MFLX), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC, CVA:AMPC=1:2), sultamicillin (SBTPC), azithromycin (AZM) を用いた。CVA/

AMPCはAMPC換算として最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) を測定した。なお、CVA/AMPCは1:2の濃度比でMIC測定に使用した。

3. 抗菌活性測定

MICの測定はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法^{16,17)}に準じ、2015年から2016年に分離された口腔連鎖球菌60株については微量液体希釈法にて、2013年に歯科口腔外科領域感染症患者より分離されたSAG 14株については寒天平板希釈法にて実施した。

4. モンテカルロシミュレーション解析

口腔連鎖球菌に対するキノロン系抗菌薬の臨床での有効性を予測するため、PK-PD理論によるモンテカルロシミュレーションを用いた解析を行った。各薬剤の健常人における薬物動態パラメータ (Table 1) からCLtの確率分布に対数正規分布を仮定し、10,000例のCLt分布を予測した。また、今回測定した口腔連鎖球菌60株に対するMIC分布データ (Table 2) より10,000例分のMICを発生させ、下記の計算式より $fAUC_{0-24}/MIC$ (f : 非蛋白結合率) の分布を予測し、 $fAUC_{0-24}/MIC$ 値

ごとの達成確率を算出した。モンテカルロシミュレーションには、Oracle Crystal Ball[®] (株式会社構造計画研究所: 東京) を用いた。各薬剤の投与方法は、GRNX, MFLXが400mg×1回/日、LVFXが500mg×1回/日とした。

$$fAUC_{0-24}/MIC = f \times \text{投与量} \times \text{投与回数} / CLt / MIC$$

5. Mutant prevention concentration (MPC) の測定

MPC測定は、Blondeauら²²⁾及びHansenら²³⁾の方法に従って実施した。すなわち、35°C、5% CO₂条件下で一夜培養した5%綿羊脱繊維血液加Mueller Hinton agar (MHA) 上の菌体を滅菌生理食塩液に懸濁し、約10¹⁰CFU/mL相当の菌液を作製した。作製した菌液0.1mLを各薬剤を含む5%綿羊脱繊維血液加MHAに塗布し (約10⁹CFU/plate)、35°C、5% CO₂条件下で48時間培養した。測定濃度範囲は、1/2~16MICとした。培養後、菌の生育を確認するために寒天平板表面を滅菌綿棒でかきとり、同濃度の薬剤を含む5%綿羊脱繊維血液加MHAに塗布し、35°C、5% CO₂条件下で培養した。培養後、目視にてコロニーが認められない最小濃度をMPCとした。

Table 1. モンテカルロシミュレーション解析に用いた各キノロン系抗菌薬の薬物動態パラメータ

	GRNX ¹⁸⁾	LVFX ^{19,20)}	MFLX ²¹⁾
CLt ^{a)} (L/h)	4.00 ± 0.103	10.68 ± 4.7	10.4 ± 3.6
非蛋白結合率 ^{b)} f (%)	20.5	69	50
投与量 (mg)	400	500	400

a) 推定値±標準誤差, MFLXは標準的なPK解析結果を引用

b) インタビューフォームに記載の蛋白結合率 (範囲のある場合は最大と最小の平均値を採用した) より算出した。

$$f(\%) = 100 - \text{蛋白結合率}$$

Table 2. 口腔連鎖球菌に対する各種抗菌薬のMIC分布及びMIC₅₀、MIC₉₀

Organisms (No. of strains)	Antibacterial agents	MIC (µg/mL)												MIC ₅₀	MIC ₉₀				
		≤0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32			64	>64		
<i>S. anginosus</i> group ^{a)} (30)	GRNX	8	15	7													0.06	0.12	
	LVFX				3	10	17											1	1
	MFLX				9	19	2											0.25	0.25
	CVA/AMPC	1	12	9	8													0.12	0.25
	SBTPC			3	13	14												0.12	0.25
	AZM	1	6	11						1	4	1						0.12	>16
<i>Streptococcus</i> spp. other than <i>anginosus</i> group ^{b)} (30)	GRNX	1	3	22	2				1		1						0.06	0.12	
	LVFX						3	20	5			1	1				1	2	
	MFLX			1	6	20	1					1	1				0.25	0.25	
	CVA/AMPC	4	9	8	5		3	1									0.12	1	
	SBTPC	1	6	7	8	4	3	1									0.25	1	
	AZM	1	6	1					3	9	2	1	7*				4	>16	

*: >16 µg/mL

a) *S. anginosus* 12 株, *S. constellatus* 12 株, *S. intermedius* 6 株b) *S. mitis* 13 株, *S. oralis* 9 株, *S. sanguinis* 4 株, *S. salivarius* 4 株

II. 結果

1. 薬剤感受性

各種抗菌薬の2015年から2016年に分離された口腔連鎖球菌に対するMICをTable 2に示す。

SAG 30株に対する各種抗菌薬のMIC₉₀は、GRNXが0.12 μ g/mLと最も低く、次いで、MFLX, CVA/AMPC及びSBTPCが0.25 μ g/mL, LVFXが1 μ g/mL, AZMが>16 μ g/mLであった。CLSIの薬剤感受性基準¹⁷⁾を用いると、12株(40.0%)がAZM耐性株(MIC 2 μ g/mL以上)であった。一方、LVFXに中等度以上の耐性を示す株は認められなかった。

その他の口腔連鎖球菌30株に対する各種抗菌薬のMIC₉₀は、GRNXが0.12 μ g/mLと最も低く、次いで、MFLXが0.25 μ g/mL, CVA/AMPC及びSBTPCが1 μ g/mL, LVFXが2 μ g/mL, AZMが>16 μ g/mLであった。30株のうち、AZM耐性株が22株(73.3%)と多く認められた。また、CLSIの薬剤感受性基準¹⁷⁾を用いると、LVFX耐性株

(MIC 8 μ g/mL以上)は2株(6.7%)存在し、いずれもAZMに対しても耐性を示した。

2. キノロン系抗菌薬のモンテカルロシミュレーション解析

口腔連鎖球菌に対するGRNX, LVFX及びMFLXのfAUC/MICごとの達成確率をFig. 1に示す。肺炎球菌等のグラム陽性菌に対するターゲット値であるfAUC/MIC=30²⁴⁾が得られる確率は、GRNX 400mg \times 1回/日で97.0%と最も高く、次いでMFLX 400mg \times 1回/日で95.9%, LVFX 500mg \times 1回/日で66.9%であった。

3. SAG 14株に対するMIC及びMPC

SAG 14株に対するMIC₉₀及びMPC₉₀は、GRNXが0.125 μ g/mL及び0.25 μ g/mL, LVFXが1 μ g/mL及び2 μ g/mL, MFLXが0.25 μ g/mL及び0.5 μ g/mLであり、GRNXが最も低い値を示した(Table 3)。MIC₉₀とMPC₉₀の間の濃度域であるmutant selection window (MSW)を比較すると、GRNXが最も狭かった(Fig. 2)。

Fig. 1. 口腔連鎖球菌に対するレスピラトリーキノロンのfAUC/MICごとの達成確率

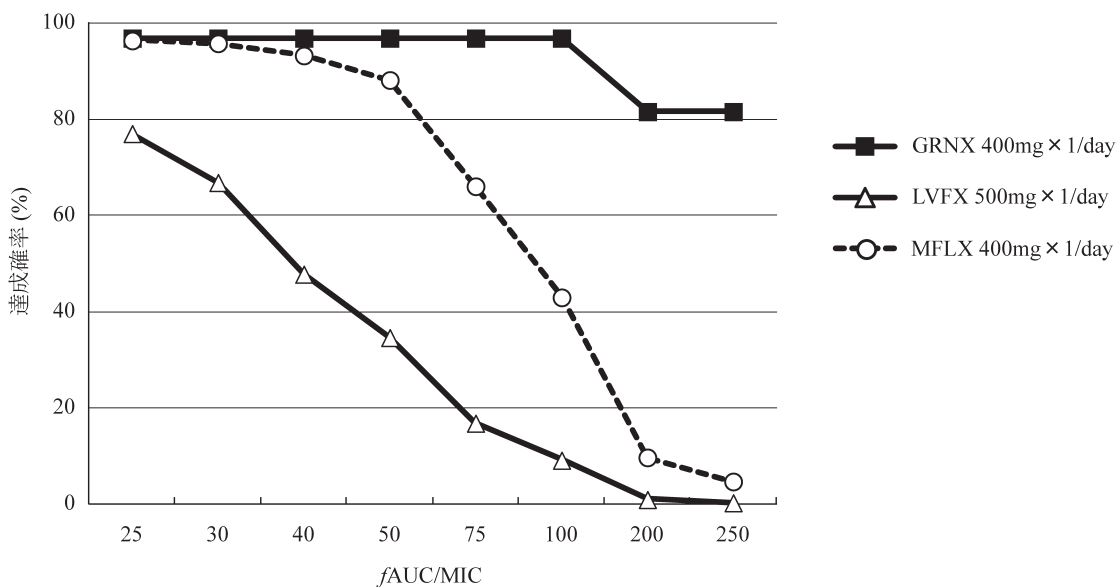


Table 3. *S. anginosus* group 14株に対するキノロン系抗菌薬のMIC及びMPC

Organisms (No. of strains)	Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			MPC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MPC ₅₀	MPC ₉₀
<i>S. anginosus</i> group ^{a)} (14)	GRNX	0.0313 - 0.125	0.0625	0.125	0.0625 - 0.25	0.125	0.25
	LVFX	0.25 - 1	0.5	1	0.5 - 2	1	2
	MFLX	0.125 - 0.25	0.125	0.25	0.125 - 0.5	0.25	0.5

a) *S. anginosus* 4株, *S. constellatus* 6株, *S. intermedius* 4株

また、SAG 14株に対するGRNXのMPC/MIC比は1~2となり、全ての株に対して2以下であった。一方、LVFX及びMFLXのMPC/MIC比は1~4に分布し、MPC/MIC比が4を示す株がLVFXでは3株、MFLXでは1株認められた (Table 4)。

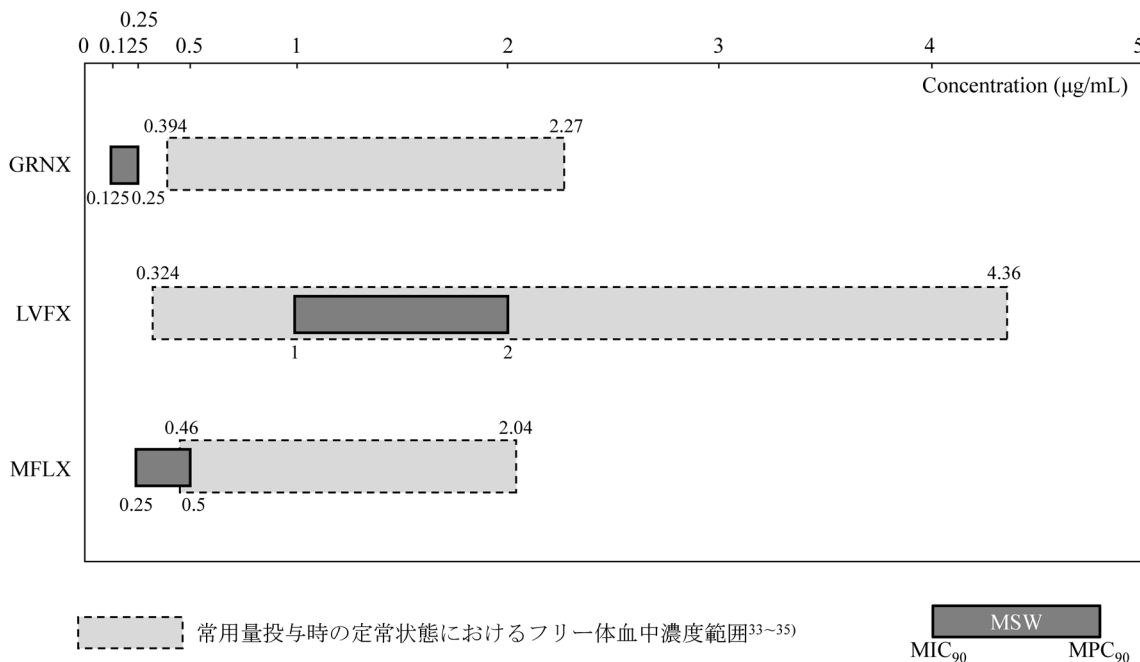
III. 考察

肺炎は社会の高齢化を反映し、平成23年度の日本の人口動態統計において死因の第3位となり、現在も増加を続けている。国内の多施設共同研究の結果によると、日本の15歳以上の市中発症肺炎の推定患者数は年間188万人であり、その7割を65歳以上の高齢者が占めている²⁵⁾。市中発症肺炎では誤嚥関連肺炎が最も多く、市中発症肺炎の約3割を占めると推定されている²⁵⁾。誤嚥性肺炎は嚥下機能障害により口腔内容物を誤嚥することが原因の疾患であり、嫌気性菌が関与するケースが多いとされているが、誤嚥リスクの有無別の細菌叢解析の結果、嫌気性菌よりも口腔連鎖球菌が誤嚥性肺炎に、より関与している可能性が示唆されている⁷⁾。

今回、我々は、歯科口腔外科領域感染症患者より分離された口腔連鎖球菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性を測定すると共に、キノロン系抗菌薬3剤についてモンテカルロシミュレーションを用いて有効性を評価した。

キノロン系抗菌薬及び β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬は、SAG及びその他の口腔連鎖球菌に対して、既報²⁶⁾と同様に良好な抗菌活性を示した。測定薬剤の中では、GRNXが最も低いMIC₅₀及びMIC₉₀を示した。しかし、LVFX耐性株が60株中2株 (*S. oralis* 及び *S. mitis* 各1株) 存在していたことから、今後のキノロン系抗菌薬に対する感受性動向に注意する必要がある。一方、マクロライド系抗菌薬であるAZMについては、1995年に分離された *S. oralis* 及び *S. mitis* の

Fig. 2. 口腔連鎖球菌に対するレスピラトリーキノロンのMIC₉₀, MPC₉₀及びmutant selection window



中に耐性株が存在していることがOnoら²⁷⁾により報告されているが、今回の検討においても、60株中34株(56.7%)がAZM耐性株であった。

PK-PD理論は、有効性の向上や副作用低減及び耐性菌出現抑制の観点から、抗菌薬の適正な用法・用量の検討に用いられている。キノロン系抗菌薬の有効性の指標はAUC/MICあるいはC_{max}/MICであるとされている¹²⁾。fAUC/MICについては、グラム陽性菌では30以上、黄色ブドウ球菌では100以上、グラム陰性菌では120以上が臨床効果を得るために必要であるとされている^{24, 28)}。口腔連鎖球菌に対するキノロン系抗菌薬のモンテカルロシミュレーションを行った結果、fAUC/MIC=30を達成する確率はGRNX 400mg×1回/日及びMFLX 400mg×1回/日で90%以上であった。また、易感染性宿主において治療効果を得るためにはfAUC/MICが100以上必要との報告²⁹⁾があるが、fAUC/MICが100の場合に達成確率が90%以上を示したのはGRNXのみであった。

耐性化に関しては、肺炎球菌ではC_{max}/MICが5以上、黄色ブドウ球菌ではAUC/MICが200以上の場合、耐性菌の出現や選択が認められなかったとの報告がある^{30, 31)}。今回測定したMIC分布データを用いてモンテカルロシミュレーションによりC_{max}/MIC=5の達成確率を算出したところ、GRNXでは96.7%であった(data not shown)。また、fAUC/MIC=200の達成確率は、GRNXでは81.7%、LVFXでは1.0%、MFLXでは9.8%であった。

近年、キノロン系抗菌薬に対する耐性菌出現抑制に関する指標として、MPC及びMSWという概念が用いられている。MSWとはMICとMPCの間の濃度域を指し、抗菌薬の血中濃度がMSWにある場合、耐性菌が選択され易いと考えられている³²⁾。血中濃度がMSWの範囲を推移する時間を短くすることが耐性菌出現を抑制するために重要であり、血中濃度が常にMPCを上回っている場合には耐性菌は出現し難い。今回測定した口腔連

Table 4. *S. anginosus* group 14株に対するキノロン系抗菌薬のMPC/MIC比

Antibacterial agents	No. of isolates having ratios of MPC/MIC			
	1/2	1	2	4
GRNX	0	2	12	0
LVFX	0	2	9	3
MFLX	0	4	9	1

鎖球菌14株に対するGRNXのMPC₉₀はMFLX及びLVFXよりも低く、MSWは狭かった。GRNX、LVFX及びMFLXの常用量投与時の定常状態におけるフリー体血中濃度範囲^{30~32)}とMSWを重ね合わせたところ、LVFX及びMFLXでは血中濃度範囲とMSWが重なり、血中濃度がMSWを通過する時間帯があると考えられた (Fig. 2)。一方、GRNXの血中濃度範囲はMPCよりも高く、血中濃度が常にMPCを上回っていると推察された。GRNXは口腔連鎖球菌に対して、キノロン耐性を出現させ難い薬剤であると考えられた。

以上、GRNXは肺炎の原因菌の一つである口腔連鎖球菌に対して優れた有効性を示すのみならず、耐性菌出現抑制の観点からも有用であると考えられた。

利益相反

著者 大西由美, 新村裕子, 久田晴美, 野村伸彦は富山化学工業株式会社の社員である。

引用文献

- 1) 吉田眞一, 柳 雄介, 吉開泰信編: 戸田細菌学 改訂34版2013; p253.
- 2) El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, *et al.*: Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 1650–4.
- 3) Takayanagi N, Kagiya N, Ishiguro T, Tokunaga D, Sugita Y: Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration.* 2010; 80: 98–105.
- 4) Ishida T, Tachibana H, Ito A, Yoshioka H, Arita M, Hashimoto T: Clinical characteristics of nursing and healthcare-associated pneumonia: a Japanese variant of healthcare-associated pneumonia. *Intern Med.* 2012; 51: 2537–44.
- 5) Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, *et al.*: Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. *PLoS ONE.* 2013; 8: e63103.
- 6) Noguchi S, Mukae H, Kawanami T, *et al.*: Bacteriological assessment of healthcare-associated pneumonia using a clone library analysis. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0124697.
- 7) Akata K, Yatera K, Yamasaki K, *et al.*: The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Pulm Med.* 2016; 16: 79–90.
- 8) Siegman-Igra Y, Azmon Y, Schwartz D: Milleri group *Streptococcus*—a stepchild in the viridans family. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31: 2453–9.
- 9) Saito A, Kohno S, Matsushima T, *et al.*: Prospective multicenter study of the causative organisms of community acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother.* 2006; 12: 63–9.
- 10) Sugihara E, Kido Y, Okamoto M, *et al.*: Clinical features of acute respiratory infections associated with the *Streptococcus milleri* group in the elderly. *Kurume Med J.* 2004; 51: 53–7.
- 11) Shinzato T, Saito A: The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. *Clin Infect Dis.* 1995; 21 Suppl 3: S238–43.

- 12) Craig WA: Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 2001; 33 (Suppl 3): S233–7
- 13) Drlica K: The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52: 11–7.
- 14) 津田久嗣: キノロン系経口合成抗菌薬「メシル酸ガレノキサシン水和物」(ジェニナック®錠200mg)の薬理学的特性及び臨床効果。日本薬理学会雑誌2008; 132: 111–8.
- 15) 古家由理, 福田淑子, 野村伸彦, 石井良和: *In vitro* pharmacokinetic modelを用いた *Streptococcus pneumoniae* に対する garenoxacin の殺菌効果および耐性化の検討。日本化学療法学会雑誌2012; 60: 635–42.
- 16) CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-tenth edition. M07-A10 35: 2015.
- 17) CLSI: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100S, 26th edition: 2016.
- 18) Tanigawara Y, Kasai H, Nozawa K: Population pharmacokinetic analysis and montecarlo pharmacodynamics simulations of a new quinolone, T-3811ME (Garenoxacin). 43rd Intersci Confer Antimicrob Agents & Chemother. 2003.
- 19) 三嶋廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友: 肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対する経口キノロン薬の Monte Carlo Simulation を用いた有効性評価。Jpn J Antibiot. 2006; 59: 468–73.
- 20) Tanigawara Y, Nomura H, Kagimoto N, *et al.*: Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases. *Biol Pharma Bull.* 1995; 18: 315–20.
- 21) 河野 茂, 山口恵三, 青木信樹, 他: モキシフロキサシンの基礎と臨床—レスピラトリーキノロンとしての特徴と役割—。Jpn J Antibiot. 2005; 58: 431–44.
- 22) Blondeau J, Zhao X, Hansen G, Drlica K: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones with clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 433–8.
- 23) Hansen G, Zhao X, Drlica K, Blondeau J: Mutant prevention concentration for ciprofloxacin and levofloxacin with *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 27: 120–4.
- 24) 小阪直史, 山田孝司, 木村武史, 他: 臨床分離株におけるレスピラトリーキノロンの薬剤感受性調査とモンテカルロシミュレーションによる有効性の評価。Jpn J Antibiot. 2016; 69: 27–40.
- 25) Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, *et al.*: The burden and etiology of community-onset pneumonia in aging Japanese population: a multicenter prospective study. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0122247.
- 26) 金子明寛: 菌性感染症主要起因菌に対する sitafloxacin の抗菌・殺菌作用に関する検討。国際菌科学士会日本部会雑誌2014; 45: 92–6.
- 27) Ono T, Shiota S, Hirota K, Nemoto K, Tsuchiya T, Miyake Y: Susceptibilities of oral nasal isolates of *Streptococcus mitis* and *Streptococcus oralis* to macrolides and PCR detection of resistance genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 1078–80.
- 28) Andersson MI, MacGowan AP: Development of quinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51 (S1): 1–11.
- 29) Jacobs MR: Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microb Infect.* 2001; 7: 589–96.
- 30) Madaras-Kelly KJ, Demasters TA: *In vitro* characterization of fluoroquinolone concentration MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000; 37: 253–60.
- 31) Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY, *et al.*: *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 1604–13.
- 32) Zho X, Drlica K: Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin*

- Infect Dis. 2001; 33 (Suppl 3): S147–56.
- 33) 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2007; 55 (S-1): 95–115.
- 34) 柴 孝也, 深瀬広幸, 杉山 篤: 健康成人男性および高齢男性を対象とした levofloxacin 250~1,000mg の第I相臨床試験。日本化学療法学会雑誌2009; 57 (S-2): 1–11.
- 35) 大西明弘, 豊城隆明, 吉川健一, 他: 塩酸モキシフロキサシン (BAY 12-8039) 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2005; 33: 1029–45.

In vitro evaluation of efficacy and resistant selectivity of garenoxacin against oral streptococci using PK-PD parameters

Yoshimi Oonishi, Yuko Shinmura, Harumi Hisada, Nobuhiko Nomura

Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd.

Antibacterial activities of garenoxacin (GRNX) and various oral antibacterial agents against 60 strains of oral streptococci isolated between 2015 and 2016 were measured. MIC₉₀ of GRNX against 30 strains of *Streptococcus anginosus* group (SAG) was 0.12 μg/mL, being the lowest among antibacterial agents tested, followed by 0.25 μg/mL of moxifloxacin (MFLX), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) and sultamicillin (SBTPC), 1 μg/mL of levofloxacin (LVFX), and >16 μg/mL of azithromycin (AZM). MIC₉₀ of GRNX against 30 strains of oral streptococci other than SAG was 0.12 μg/mL, being the lowest among antibacterial agents tested, followed by 0.25 μg/mL of MFLX, 1 μg/mL of CVA/AMPC and SBTPC, 2 μg/mL of LVFX, and >16 μg/mL of AZM.

We also assessed the efficacy of quinolones (GRNX, LVFX and MFLX) using the Monte Carlo simulation. The probability of target attainment for free area under the curve (*f*AUC, *f*: ratio of protein-unbound)/MIC ratio (*f*AUC/MIC) was calculated. GRNX, MFLX and LVFX showed a probability of 97.0, 95.9, and 66.9%, respectively, at *f*AUC/MIC=30 considered target value of efficacy.

In addition, MIC and the mutant prevention concentration (MPC) of various quinolones against 14 strains of the SAG isolated in 2013 were measured. MIC₉₀ and MPC₉₀ of GRNX against these strains were 0.125 and 0.25 μg/mL, respectively, and were lower than those of LVFX and MFLX. GRNX had a narrow mutant selection window (MSW), which is defined as the range between MIC₉₀ and MPC₉₀, compared to LVFX and MFLX. The MPC/MIC ratios of LVFX and MFLX ranged from 1 to 4, but those of GRNX were 1–2.

In conclusion, GRNX showed a high probability of target attainment, the low MPC value and the narrow MSW, suggesting that GRNX is useful against infectious disease caused by oral streptococci in terms of efficacy and resistant prevention.