

#### ④pHによるMICの変化

異なるpH条件下におけるジフロキサシン、サラフロキサシンのMIC<sub>50</sub>の変動が公表論文で報告されている。*Enterobacteriaceae* 26 菌株 (*E. coli*(7)、*Enterobacter*(3)、*Klebsiella*(3)、*Serratia*(3)、*Citrobacter*(2)、*Morganella*(2)、*Proteus*(3)、*Providencia*(3))のpH8.0におけるMIC(幾何学平均)は1.3(pH6.5では0.29)であった。*Pseudomonas aeruginosa*(8 菌株)、Gram-positive cocci(13 菌株)のMICはいずれも*Enterobacteriaceae*より大きかった。サラフロキサシンではpHによる変動は小さかったが、*Enterobacteriaceae*ではむしろ高pHにおいて3倍程度低いMIC(幾何学平均)を示した<sup>(45)</sup>。また、腸内細菌60菌株について、pH6.8、7.4、8.0におけるジフロキサシンの生育阻害の変動が調べられている。pH8.0では*E. coli*、*Enterobacter*、*Klebsiella*、*Morganella morganii*、*Proteus mirabilis*、*Providencia stuartii*それぞれ10菌株の合計60菌株においては、0.5μg/mLで約半数(47%)の生育阻害が認められた(pH6.8では0.06μg/mLで43%)。*Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*(それぞれ10菌株)においてもpHの増加に伴って抗菌活性は減弱したが、*Staphylococci*では0.5μg/mLで75%の生育阻害(0.25μg/mLは10%)、他は1μg/mLで50%の生育阻害であった<sup>(37)</sup>。

一方、*Bacteroides fragilis*(6 菌株)、*Bacteroides* spp.(7 菌株)、*Fusobacterium* spp.(2 菌株)、*Clostridium* spp.(4 菌株)、*Peptococcus/Peptostreptococcus* spp.(5 菌株)についてはpHによるMIC(幾何学平均)の変化はほとんど見られないが*Bacteroides*ではむしろ低下した<sup>(36),(37)</sup>。

#### 【耐性の出現について】

##### ①Rapid SelectionによるMICの上昇

MICの1/2に相当する濃度の抗生物質を含む平板培地に細菌を接種し、選択された菌をその2倍量の抗生物質を含む平板培地に接種してさらに選択する操作を繰り返すことにより、より高いMIC<sub>50</sub>を有する菌群を選択できることが報告されている<sup>(49)</sup>。ジフロキサシンを用いて7菌種(*Enterobacter aerogenes*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens*、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus faecalis*)について128μg/mLを上限として、菌の生育が認められなくなるまでこの操作を行ったところ、全ての菌でMICの上昇が認められた。当初のMICが最も低かった*Escherichia coli*では最大2.3μg/mL(0.08→)、*Streptococcus faecalis*では97μg/mL(4.6→)までMIC(5菌株の幾何学平均値)が上昇した菌株が得られた。*Enterobacter aerogenes*の1菌株と*Serratia marcescens*の2菌株では128μg/mLの濃度でも菌の生育が認められた<sup>(40)</sup>。

##### ②高濃度薬剤存在培地における耐性獲得頻度

MICの8倍のジフロキサシンあるいはサラフロキサシンを含む培地に5菌種(*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus*)を接種した時の耐性菌の出現頻度はジフロキサシンで $3 \times 10^7$ (*E. cloacae*) $\sim$  $< 3.8 \times 10^9$ (*P. aeruginosa*)、サラフロキサシンで $8.9 \times 10^8$ (*K. pneumoniae*) $\sim$  $< 3.8 \times 10^9$ (*P. aeruginosa*)であった。10μg/mLの濃度では、*E. cloacae*を除き、ジフロキサシンの耐性菌は検出できず、サラフロキサシンでは耐性菌は検出できなかつたとされている<sup>(40)</sup>。

MICの4倍または8倍のジフロキサシンあるいはサラフロキサシンを含む培地に3菌種(*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*)を接種した時の耐性菌の出現頻度は4倍のジフロキサシンで $9 \times 10^9$ (*K. pneumoniae*) $\sim$  $3 \times 10^9$ (他2菌種)、サラフロキサシンで $7 \times 10^9$ (*E. coli*) $\sim$  $2 \times 10^9$ (*K. pneumoniae*)であった。8倍の濃度では、*K. pneumoniae*を除き、ジフロキサシンの耐性菌は検出できず、サラフロキサシンでは耐性菌は検出できなかつたとされている<sup>(35)</sup>。

MIC の 8 倍のジフロキサシンあるいはサラフロキサシンを含む培地に 7 菌種(*Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*) を接種した時の耐性菌の出現頻度はジフロキサシンで  $<8.5 \times 10^9$  (*S. marcescens*)  $\sim <1.9 \times 10^9$  (*P. stuartii*)、サラフロキサシンで  $4.3 \times 10^9$  (*S. marcescens*)  $\sim <3.7 \times 10^9$  (*K. pneumoniae*) であった<sup>(44)</sup>。

#### (7) ヒトにおける知見について

##### 【ヒトにおけるキノロンの毒性影響】<sup>(3),(50)</sup>

ジフロキサシンのヒト臨床における使用歴はないが、同系統に属するキノロン類あるいはフルオロキノロン類の抗生物質は広くヒト臨床において利用されている。

臨床で認められた副作用で最も一般的なものは消化器系への影響で、悪心、嘔吐等であるが下痢や抗生物質に起因する大腸炎はまれであるとされている。その他、中枢神経系に関連するものとして頭痛、めまい、消炎薬との併用で痙攣、アレルギー反応に関連するものとして発疹があるとされる。この系統の薬剤による副作用に特徴的なものとして、特に未成熟な動物における関節痛や関節膨張等の関節障害、一部では光毒性に由来する光過敏症がある。

##### 【薬剤耐性菌について】

ジフロキサシンはヒト临床上において使用されていないが、ヒト临床上で使用されているフルオロキノロンとは明らかに交差する。

### 3. 食品健康影響評価について

#### 【眼に関する知見について】

投与後 3 時間時点におけるジフロキサシンの眼中濃度は Sprague-Dawley 系ラット(アルビノ)と比較して Long-Evans ラットにおいて 30 倍の高値を示し、メラニン色素に富む組織に対してジフロキサシンあるいはその代謝物の親和性が高いのではないかと推測されている。また、イヌの眼組織において房水、硝子体液、水晶体及び角膜と比較して、網膜やブドウ膜といったメラニン色素顆粒層に富む組織では高いことが確認されている。

亜急性及び慢性毒性試験において眼検査が実施され、ほとんどの試験で異常は認められないとされているものの、イヌの亜急性毒性において網膜電(位)図に軽度の一過性の変化が認められ、網膜光受容体細胞に対する薬剤の影響であると報告されている。この所見について報告書では変化が微小であること、投薬終了後には回復したことから、最終的に異常はないとされているが、治療における暴露(一時的)と摂食による慢性暴露の違い、網膜電(位)図が網膜の傷害に対する鋭敏な指標であることを考慮して、これを毒性と判断した。眼毒性に対する NOAEL は 5mg/kg 体重/日であった。

#### 【関節影響に関する知見について】

キノロン剤は未成熟な動物における関節痛や関節膨張等の関節障害を起こすことが知られている。このため、特に 3~4 ヶ月齢のビーグル犬に対する跛行検査が実施されている。0.3~125mg/kg 体重/日の用量が 13 週間投与され、最も低い用量で認められた影響は両側性で軽度な手根関節平坦化で 3.0mg 投与群の雌雄各 1 例(1/4)で認められた。関節影響に対する NOAEL は 1.0mg/kg 体重/日であった。この用量では慢性毒性試験を含めて他の毒性は観察されておらず、最も感受性の高い指標であると考えられた。

### 【繁殖毒性及び催奇形性について】

繁殖毒性及び催奇形性については、ラットの3世代繁殖試験、ラットの催奇形性、ラットの受胎能及び一般生殖能試験、ウサギの催奇形性試験が実施されている。ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかった。

### 【遺伝毒性／発がん性について】

遺伝毒性試験については、*in vitro* の染色体異常試験、ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験のいずれも代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示した。一方、UDS 試験では101µg/mL以上の用量で陽性所見がみられた。*in vitro* のUDSについては、キノロン系の抗生物質でしばしば陽性が認められており、ジフロキサシンの代謝物であるサラフロキサシンにおいても陽性所見が得られている。代謝物であるサラフロキサシンについては、*in vivo* / *in vitro* のラット肝細胞におけるUDS試験で陰性であり、*in vitro* で認められた遺伝毒性が*in vivo* で発現する可能性は低いものと考えられている。

ジフロキサシンの*in vitro* のUDSにおける陽性所見については、用量相関性が認められている。しかしながら、マウスにおける2年間の発がん試験、ラットにおける2年間慢性毒性／発がん性併合試験のいずれにおいてもがん原性は認められなかったことから、生体において問題となる遺伝毒性発がん性を示さないものと考えられる。サラフロキサシンについては、マウスとラットにおいて発がん性試験が実施されており、いずれもがん原性は認められなかったとされている。

### 【光毒性について】

1990年代後半からフルオロキノロン剤について光毒性／光遺伝毒性があることが報告されてきており、そのメカニズムについて光照射によって活性化された分子のDNAとの直接作用、光照射によって生じた活性酸素やフリーラジカルの生成による二次的傷害が提案されている。フルオロキノロン剤の光毒性や光遺伝毒性についてはいくつかの報告があり、構造的に6位及び8位にハロゲン置換基を有するフルオロキノロン剤が明らかに強い光毒性を示すこと<sup>(51)</sup>、1位の置換基の種類によっては光毒性が減弱することが報告されている<sup>(52), (53)</sup>。ジフロキサシンについて直接のデータは得られていないが、構造的に8位にハロゲン置換基を有さないことから光毒性が強い部類には入らないものと推定される。1位の置換基はモノフルオロベンゾ基で、ジフルオロベンゾ基については減弱効果があると報告されているものの、モノフルオロベンゾ基の減弱効果については不明である。

### 【毒性学的影響のエンドポイントについて】

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの13週間の経口投与試験の跛行検査において雌雄各1例で認められた両側性で軽度な手根関節平坦化であり、NOAELは1.0mg/kg体重/日であった。

### 【微生物学的影響のエンドポイントについて】

微生物学的影響の評価については、ヒトの腸内細菌叢への影響を十分に反映できる単独の試験法が確立されていない現状を考慮すると、得られている知見のうち最も適切と考えられるものを用いて微生物学的ADIを設定する手法が妥当であると考えられる。ジフロキサシンについて現時点で利用可能なものは*in vitro* のMIC<sub>50</sub>のみであった。

ヒトの腸内細菌叢は極めて多数の細菌種から構成されているが、その大部分は偏性嫌気性菌である。このため、偏性嫌気性菌であり、ヒト腸内細菌叢から検出される *Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、

*Eubacterium*、*Fusobacterium*、*Peptococcus* / *Peptostreptococcus* 等が微生物学的 ADI の設定に際して MIC<sub>50</sub> を用いる場合に適切な菌種として推奨されている。また、R-plasmid のリザーバーとなる可能性や乳幼児で優勢菌種となる可能性を考慮して、通性嫌気性菌の *Enterococcus*、*E. coli*、*Lactobacillus* 等も推奨されてきている。ジフロキサシンについては、ヒト腸内に生息する可能性がある細菌のヒト臨床分離株について、公表論文から 22 種 4538 菌株の MIC<sub>50</sub> の情報が得られている。

単純に最も感受性が高かった細菌種は *Yersinia enterocolitica* であり、その MIC<sub>50</sub> 値は 0.03 µg/mL であったが、腸内細菌叢のかく乱によるコロニー形成耐性破壊は、むしろこれらの病原細菌の腸内定着・増殖が容易になる恐れをハザードとするものであり、指標細菌としては適切でないと考えられる。上記の菌種についての MIC<sub>50</sub>(µg/mL)は *Bacteroides* が 1、*Clostridium* が 0.25、*Eubacterium* が 2、*Fusobacterium* が 1、*Peptococcus* が 4、*Peptostreptococcus* が 0.5、*Enterococcus* が 4 で、*E. coli* は ≤0.06、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus* についてはデータが得られなかった。最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されたのは *E. coli* であったが、*E. coli* についてはヒト腸内細菌の総細菌数に占める割合はごくわずか(1%程度)で、腸内細菌叢かく乱に対する寄与率は軽微であること、一般的に高度に感受性か非感受性であることが多いことから、単独で微生物学的 ADI の評価に用いる MIC<sub>50</sub> として採用すべきではないとされている<sup>(54)</sup>、<sup>(55)</sup>。ジフロキサシンについてもこの傾向は同様であり、この値を評価に採用するのは適当でないと考えられる。次に感受性が高かったのは *Clostridium* spp. の 0.25µg/mL であるが、*C. difficile* や *C. botulinum* 等の病原菌を含んだ知見であった。指標として適当と考えられる細菌種の中で、最も感受性が高かったのは *Peptostreptococcus* における 0.5µg/mL であった。*Bifidobacterium*、*Lactobacillus* についてはデータが得られなかったが、サラフロキサシンの *Bifidobacterium* に対する MIC<sub>50</sub> として 8µg /mL の報告があり<sup>(56)</sup>、*Lactobacillus* については Ciprofloxacin で 8µg /mL、Levofloxacin で 4µg /mL の報告がある<sup>(57)</sup>。抗菌活性の強弱はあるものの、サラフロキサシンやシプロフロキサシンとジフロキサシンの抗菌スペクトルは類似しており、一般にジフロキサシンの抗菌活性はこれらと同程度かむしろ弱いことから、ジフロキサシンがこれらの菌種について特に強い抗菌活性を示すという可能性は低いものと考えられる。

ジフロキサシンの *Peptostreptococcus* における MIC<sub>50</sub> の 0.5µg/mL は 8 菌株についてのものであり、他の 40 菌株を用いた報告では 2µg/mL が得られている。これらの差は、出典ごとの変動が 8 倍以上を有意な変動とする NCCLS の解釈からは一つの知見としてまとめることも可能な範囲であるが、個別のデータは得られていない。また、pH7.1 の培地が使用されているが、*Peptococcus* / *Peptostreptococcus* 5 菌株について pH7.3 と 8.1 における MIC の幾何学平均はほとんど変化していなかった。ジフロキサシンの代謝物であるサラフロキサシンについては、ジフロキサシンと同様に *Peptostreptococcus* が最も感受性の高い細菌種として特定されている。MIC<sub>50</sub> については 3 菌株の知見から 0.125µg/mL と報告されており、今回報告されているジフロキサシンの MIC<sub>50</sub> と比較して 4 倍強い抗菌活性を示したが、サラフロキサシンの存在比はヒトにおける直接の知見は得られていないものの、齧歯類、イヌ、ブタとも多くて 10%程度と推定される。

これらのことから、現時点においてはジフロキサシンの微生物学的 ADI の算出に当たっては、*Peptostreptococcus* 8 菌株における MIC<sub>50</sub> の 0.5µg/mL を採用することが適当であると判断された。

なお、ニューキノロンはナリジクス酸等のオールドキノロンと比較して耐性を付与しにくいとされているが、耐性菌が選択される可能性は否定できない。この問題についての定性あるいは定量的評価には、別途のリスク評価が必要であると考えられるが、キノロン剤のヒト医療上における重要性は明らかである。

#### 【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

ジフロキサシンについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、若齢犬における関節影響についてのNOAEL 1 mg/kg 体重/日であった。この知見は13週間の試験におけるものであるが、感受性の高い時期について計画された試験であることからADIを設定するにあたっては、種差10、個体差10の安全係数100を考慮し、毒性学的データからはADIは0.01 mg/kg 体重/日と設定される。

一方、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* のMIC<sub>50</sub>のみであった。

結腸内容物に220g、細菌が暴露される分画に70%(尿中回収率より推測)、8菌株についての知見であること、腸管内で一部がサラフロキサシンに代謝されることを考慮して安全係数に2、ヒト体重に60kgを適用すると、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0005 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.7 \times 2 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0013 \text{ mg/kg 体重/日}$$

となる。

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられる。また、サラフロキサシンのADIが2桁で表されていることを考慮して、ジフロキサシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては、0.0013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

#### 【食品健康影響評価について】

以上より、塩酸ジフロキサシンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

ジフロキサシン 0.0013 mg/kg 体重/日

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(→AST)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(→ALT)
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐用一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間

## <出典>

1. 動物用医薬品輸入承認申請書(塩酸ジフロキサシン)
2. 塩酸ジフロキサシンの物理的・化学的性質
3. William 2001; 抗微生物薬 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版; 廣川書店
4. ラットにおける ABBOTT-56619-<sup>14</sup>C 塩基の吸収、分布、代謝および排泄
5. ABBOTT-56619 を単回あるいは連続投与時のラットにおける ABBOTT-56619 塩基の薬物動力学およびバイオアベイラビリティ
6. ABBOTT-56619-<sup>14</sup>C 塩基を経口投与した Long-Evans ラットの有識眼における放射能濃度
7. イヌにおける ABBOTT-56619-<sup>14</sup>C 塩基の代謝及び薬物動力学
8. ABBOTT-56619-<sup>14</sup>C 塩基を経口投与時のイヌにおける組織内放射能分布
9. 5, 25 および 125mg/kg/day を1ヵ月間反復経口投与時のイヌにおける ABBOTT-56619 塩基の薬物動力学
10. TV-03 の豚における吸収、分布、排泄試験(飲水添加剤)
11. Difloxacin の豚における体内動態
12. TV-03 の豚における飲水添加投与による血中濃度推移
13. TV-03 の豚における残留試験
14. ラット、ウサギ、イヌおよびヒト血漿における ABBOTT-56619-<sup>14</sup>C 塩基の蛋白結合
15. Granneman GR et al. (1986); Difloxacin metabolism and pharmacokinetics in human after single oral doses  
Antimicrob Agents Chemother. : 1986 (30), No.5, 689-693
16. Fritz S, et Al. (1989); Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues  
Clin Pharmacol : 1989 (16), Suppl.1, 5-24
17. ABBOTT-56619(DNA GYRASE 阻害剤)のマウスおよびラットを用いた経口投与法による急性毒性試験
18. 塩酸ジフロキサシンのマウスを用いた皮下投与による急性毒性試験
19. 塩酸ジフロキサシンのラットを用いた皮下投与による急性毒性試験
20. ラットを用いた経口投与法による ABBOTT-56619 の3ヵ月間毒性試験
21. 若齢犬に経口投与した ABBOTT-56619 の3ヵ月毒性試験
22. イヌにおける A-56619(Difloxacin)カプセル投与による4週間回復期間を含む13週間毒性試験
23. イヌにおける A-56619(Difloxacin)カプセル投与による13週間毒性試験
24. 塩酸ジフロキサシン(A-56619)混餌投与によるマウスの癌原性試験
25. 塩酸ジフロキサシン(A-56619)混餌投与によるラットの慢性毒性および癌原性試験
26. 塩酸ジフロキサシン(A-56619)のラットを用いた混餌投与による三世代生殖試験
27. ABBOTT-56619 のラットを用いた経口投与による胚および胎児発育に及ぼす影響の評価
28. A-56619 のラットを用いた受胎能および一般生殖能試験 — 第Ⅰ相: 受胎能および生殖相—
29. A-56619 のラットを用いた受胎能および一般生殖能試験 — 第Ⅱ相: 行動および生殖相—
30. ABBOTT-56619 のウサギを用いた催奇形性試験
31. ABBOTT-56619 のヒト培養全血リンパ細胞を用いた in vitro 染色体異常試験による変異原性評価
32. ABBOTT-56619 の CHO 細胞を用いた HGPRT 前進突然変異試験による変異原性評価
33. ABBOTT-56619 のマウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験による変異原性評価
34. ABBOTT-56619 のラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験による変異原性評価
35. Arthur LB, et al. (1986); In vitro evaluation of A-56619 and A-56620, two new quinolones  
Antimicrob Agents Chemother. : 1986 (29), No.1, 40-43
36. Madhu BB and H. Thadepalli (1987); Activity of Difloxacin (A-56619) and A-56620 against clinical anaerobic bacteria in vitro

- Antimicrob Agents Chemother. : 1987 (31), No.4, 619-621
37. Ashbjorn D and William LD (1988) ; In vitro activities of A-56619 (difloxacin) and A-56620, two aryl fluoroquinolones  
Chemotherapy : 1988 (34), 298-307
  38. Prabhavathi BF, et al. (1986) ; In-vitro and in-vivo potency of five new fluoroquinolones against anaerobic bacteria  
J. Antimicrob Chemother. : 1986 (18), 693-701
  39. Lisa H and Harold CN (1987) ; In vitro activity of two new aryl-fluoroquinolone antimicrobial agents, difloxacin (A-56619) and A-56620 compared to that of other antimicrobial agents  
Chemotherapy : 1987 (33), 28-39
  40. George M, et al. (1985) ; In vitro activities of the quinolone antimicrobial agents A-56619 and A-56620  
Antimicrob Agents Chemother. : 1985 (28), No.4, 514-520
  41. John S, et al. (1989) ; In vitro activities of Lomefloxacin and Temafloxacin against pathogens causing diarrhea  
Antimicrob Agents Chemother. : 1989 (33), No.8, 1385-1387
  42. I. Haviyaremye et. Al. (1987) ; Activité comparée in vitro de dix nouvelles 4-quinolones sur les bactéries entéropathogènes  
Path Biol : 1987 (35), No.5, 800-804
  43. Buruce RS, et al. (1986) ; In vitro activities of A56619 and A56620, two new aryl-fluoroquinolone antimicrobial agents  
Antimicrob Agents Chemother. : 1986 (29), No.2, 355-358
  44. Kenneth VIR et al. (1987) ; In vitro evaluation of difloxacin (A-56619) and A-56620, and other 4-quinolones against isolates from cancer patients  
Chemotherapy : 1987 (33), 419-427
  45. John MS, et al. (1986) ; In vitro evaluation of A-56619 (Difloxacin) and A-56620: new aryl-fluoroquinolones  
Antimicrob Agents Chemother. : 1986 (29), No.2, 193-200
  46. Lynne DL, et al. (1986) ; In vitro activities of A-56619 (Difloxacin), A-56620, and other new quinolone antimicrobial agents against genital pathogens  
Antimicrob Agents Chemother. : 1986 (30), No.6, 948-950
  47. George EK, et al. (1989) ; Susceptibilities of genital mycoplasmas to the newer quinolones as determined by the agar dilution method  
Antimicrob Agents Chemother. : 1989 (33), No.1, 103-107
  48. ベテキノロン可溶散 概要
  49. James HT, et al. (1983) ; Rapid selection of organisms with increasing resistance on subinhibitory concentrations of norfloxacin in agar  
Antimicrob Agents Chemother. : 1983 (23), No.1, 188-189
  50. 日本感染症学会 日本化学療法学会 編 (2004) ; 抗菌薬使用の手引き ; 協和企画
  51. K Marutani, et al. (1993) ; Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light  
Antimicrob Agents Chemother. : 1993 (37), No.10, 2217-2223
  52. N Hayashi, et al (2004) ; New finding on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones with various substituents position 1  
Antimicrob Agents Chemother. : 2004 (48), No.3, 799-803
  53. Norihiro Hayashi (2005) ; New findings on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones  
Yakugaku Zasshi : 2005 (125), No.3, 255-261.
  54. WHO TRS 893 (2000)
  55. EMEA (2002) ; REVISED GUIDELINE ON SAFETY EVALUATION OF ANTIMICROBIAL SUBSTANCES REGARDING THE EFFECTS ON HUMAN GUT FLORA



56. WHO: Food Additives Series 41, 1998. SARAFLOXACIN
57. Zarazaga M, et al. (1999) : In vitro activities of ketolide HMR3647, macrolides, and other antibiotics against *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, and *Pediococcus* isolates  
Antimicrob Agents Chemother. : 1999 (43), No.12, 3039-3041