

キノロン系合成抗菌薬の開発と変遷

高橋 寿^{*1,*2}, 早川 勇夫^{*1,*3}, 秋元 健^{*1,*4}The History of the Development and Changes of
Quinolone Antibacterial AgentsHisashi TAKAHASHI^{*1,*2}, Isao HAYAKAWA^{*1,*3} and Takeshi AKIMOTO^{*1,*4}

(2003年8月4日受理)

1. 緒 言

1920年代から始まる抗菌化学療法剤の開発と変遷は、合成抗菌薬であるサルファ剤に端を発する。次いで、1929年にフレミングによりペニシリンが発見され、1940年代のベンジルペニシリンの臨床への登場に至っている。β-ラクタム系抗菌剤は過去50余年の間、医薬品合成化学者による化学修飾の展開を経て次々に改良を加えられ、細菌感染症治療薬の中心を担ってきたことはいうまでもない。その間、マクロライド系、アミノ配糖体系の抗菌薬が開発・上市され、次いで、1962年に最初のキノロン系合成抗菌薬であるナリジクス酸 (NA) が開発され、抗菌化学療法分野に登場した。キノロン系抗菌薬の登場から今日まで約40年が経過したが、その間、膨大な数の化合物が、特に、日本の医薬品合成化学者を中心に合成され、抗菌力の向上から副作用の低減に至る様々な改良 (化学修飾) が加えられた。やがて、ノフロキサシン (NFLX)

の発見に至り、シプロフロキサシン (CPFX)、オフロキサシン (OFLX) やレボフロキサシン (LVFX) に代表される世界的ブランドのニューキノロン薬の登場により、キノロン系抗菌薬はβ-ラクタム系抗菌剤と共に抗菌化学療法の双璧を担う地位を占めるに至った。ニューキノロン薬は、好気性および嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌までをカバーする広範な抗菌スペクトルを有し、細菌特有のDNA合成系酵素であるDNAジャイレースとトポイソメラーゼIVの標的阻害に基づく強力な殺菌作用が特徴である。さらに、良好な経口吸収性と組織移行性に裏打ちされた高い有効性を示し、今日では経口剤を中心に広く臨床応用されている。特に、ニューキノロン薬の優れた経口抗菌剤としての特徴は、複雑性尿路感染症や慢性気道感染症の外来治療を可能にし、その医療貢献度は大きいと評価されている。

しかしながら、使用頻度、使用量の増加に伴い、他の抗菌化学療法剤と同様、キノロン耐

*1 第一製薬株式会社東京研究開発センター創薬化学研究所 Medicinal Chemistry Research Laboratory, Tokyo R & D Center, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd. 1-16-13 Kita-Kasai, Edogawa-ku, Tokyo 138-8630.

*2 第一製薬株式会社創薬化学研究所主任研究員

*3 第一製薬株式会社取締役創薬化学研究所長

*4 第一製薬株式会社前顧問

性菌の出現と増加が問題になりつつある。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), 多剤耐性緑膿菌 (MDRP), ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP), および淋菌ではその頻度が上昇しつつある。当然, それら耐性菌に対しさらなる活性増強を目指した誘導体研究も進められてきた。レボフロキサシン (LVFX), ガチフロキサシン (GFLX), モキシフロキサシン (MFLX, 国内開発中) を代表とするいわゆるレスピラトリーキノロン薬である。これらキノロン剤は, 特に呼吸器感染症の3大起因菌である肺炎球菌, インフルエンザ菌, カタラーリス菌に対し強い抗菌活性を示す。さらに, MRSA やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) に対してキノロン剤を含めた既存の抗菌薬の抗菌活性を上回る新世代キノロン剤も開発途上にある。

ニューキノロン薬の臨床評価が高まる一方, 低頻度ではあるが, 非臨床試験や臨床試験では想定もしくは把握されていなかった副作用が明らかとなってきた。それらは, 初期に一部のニューキノロン薬でみられた中枢神経系への作用 (中枢毒性), テオフィリン等の併用における薬物相互作用, および光線過敏症 (光毒性) であり, さらに, 最近になって一部のニューキノロン薬で重篤な副作用である肝不全や肝移植に至るような肝毒性, 不整脈や心電図QT延長作用の心毒性, 低血糖 (血糖値異常), 横紋筋融解症などが明らかとなっている。これらの副作用は, 市販後数年を経て明らかになるものが多く, そのために市販後や開発途上で撤退や使用制限を余儀なくされた薬剤も少なくない。また, キノロン薬の副作用として, ナリジクス酸が幼弱動物に対する関節毒性を有することが知られており, ノルフロキサシンを除いて小児への使用は禁止されている。最近, これら副作用の低減が医療現場から求められており, 開発中のキノロン薬には, これらの副作用を低減したいわゆる安全性の高い化合物も報告されている。

NFLX の上市以後, 現在に至るまでに国内で上市されたニューキノロン薬は 11 薬剤に

達しており, ニューキノロン薬は, その優れた抗菌力と有効性, および良好な薬物動態から今日では経口抗菌薬市場の3分の1を占めるまでに至っている。本稿では, 最初のナリジクス酸の登場から, 日本において上市・開発されたニューキノロン薬, さらに, 最近の開発動向まで, キノロン系合成抗菌薬の発展の歴史を発展の段階ごと, 主にキノロン薬の世代別に辿った。なお, 研究開発の変遷等に関しては, 文末に記載の優れたいくつかのレビュー・成書を参考にした^{1~9)}。個々の事例の詳細に関しては, これらに記載された論文・特許等を参照されたい。また, 本稿の文末に主なキノロン系合成抗菌薬 (上市化合物, 開発が進んだ化合物: 収束および進捗中化合物, 並びに過去のインターサイエンス (ICAAC) にて報告された代表的な化合物) の一覧表を添付した。

2. キノロン薬の起源とオールドキノロン薬

キノロン系合成抗菌薬の開発の歴史は, 1962年にスターリング・ウインスロップ社で開発されたナリジクス酸 (NA) の登場により始まる。それに先立ち, 1949年 ICH 社においてミカン科植物から単離された melicopine の構造決定の際に得られた分解生成物が歴史上最初に合成されたキノロン化合物である。本化合物は抗菌活性を有することが確認されたが, 安全性上の問題から抗菌薬として開発には至らなかった。その頃, スターリング・ウインスロップ社では, 抗マalaria薬クロロキンの製造副生成物の7-クロロキノロン誘導体に抗菌活性を認めた。しかし, この化合物が ICH 社の広範な特許に抵触したため, キノリン環から1,8-ナフチリジン基本骨格への変換を試み, その化学修飾を経てNAを発見するに至った (図1)。

NAが臨床へ登場した当時, 合成抗菌薬の先駆者であったサルファ剤はその多用による菌の耐性化の問題が深刻化し, その抗菌剤としての使命が終焉を迎えつつあった。NAは, 主として緑膿菌を除くグラム陰性菌に対して抗菌活性を示し, 既存のサルファ剤とは

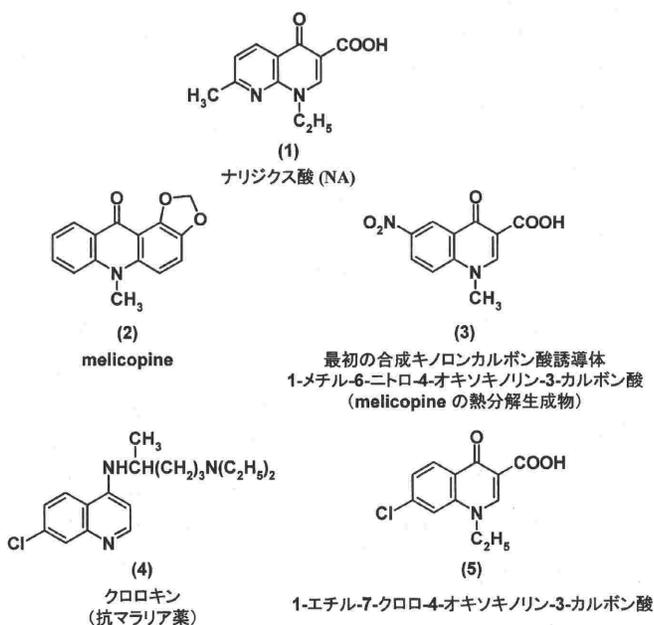


図1 キノロン薬の起源

最初のキノロン薬ナリジクス酸 (NA, 5) は、スターリング・ウインズロップにて抗マラリア薬クロロキン (4) 製造時の副生成物であるクロロキノロン誘導体 (5) の化学修飾を経て合成された。

交差耐性を示さず、サルファ剤に対する多剤耐性菌の増加の背景もあって、NA の開発は多くの研究グループの注目を集めた。しかし、NA は、経口吸収性は良好であるが、ヒト体内で速やかに不活性なグルクロン酸抱合体に代謝され、血中濃度が低く、かつ、組織移行性が悪いといった問題点が明らかとなり、尿路感染症や腸管感染症などの局所感染症の一部で適用されるに留まった。

1967年に発表されたピロミド酸 (PA) は、ピリドピリミジン環を基本骨格とし、7位にピロリジニル基が置換した化合物で、弱いながらも黄色ブドウ球菌に対して抗菌活性 (NA の約 10 倍) を広げた化合物である。PA は、NA と同様に生体内で代謝されるが、その主代謝物である β -ヒドロキシピロミド酸は、グラム陰性菌に対する抗菌力が PA そのものより強よく、主としてグラム陰性菌起因の局所感染症に使用された。

1970年に発表されたシノキサシン (CINX) は、6位と7位にメチレンジオキシ基を有するオキシリン酸 (OA) の基本骨格をキノリン

環からシノリン環へ変換した化合物である。CINX は水溶性が高い化合物であり、生体内でほとんど代謝されないため、高い尿中回収率を示す。ラットでは、腎臓組織内濃度が高く、これを反映してグラム陰性菌による尿路感染症に使用された。CINX は NA や PA でみられた薬剤の代謝失活という欠点が改善され、以後のキノロン薬のドラッグデザインにおいて、化合物の親水性 (水溶性) を高めることが代謝安定性に重要であることが認識された。

1973年に発表されたピペミド酸 (PPA) は、PA と同様のピリドピリミジン基本骨格の7位にピペラジニル基が置換した化合物である。したがって、3位の酸性のカルボキシル基と7位の塩基性ピペラジニルは両性イオン型の構造を形成する。この PPA での両性イオン型構造発見は、後のニューキノロン薬誕生に繋がるドラッグデザイン上の大きな発見の1つとなった。PPA は、従来の酸性型キノロン薬である NA や PA とは異なる特性を有していた。1つは、緑膿菌に対してある

程度の抗菌活性を示し、その結果、耳鼻科感染症に適応を拡大できた点である。2つ目は、NA との交差耐性が成立せず、NA 耐性菌に対しても抗菌活性を示したことである。このことは、NA 耐性菌にも有効なキノロン薬の存在の可能性を示唆するものであった。第3は、NA や PA に比べて化合物の血中から組織への移行性が大きく改善されたことである。これは、先に述べた PPA の両性イオン型構造に大きな要因がある。

3. ニューキノロン薬ノルフロキサシンの登場

1970年代後半、オールドキノロン薬の抗菌剤としての特徴がクローズアップされたが、また、問題点も明らかとなった。当時、国内外の多くの研究者はオールドキノロン薬の改良に注力した。

1984年のノルフロキサシン (NFLX) の上市後のキノロン薬は、ニューキノロン薬 (NQ) または6位にフッ素を有することからフルオロキノロン薬 (FQ) と称され、それまでのオールドキノロン薬とは明確に異なる特性を有している。NFLX がニューキノロンの

第1号となるまでのドラッグデザインにおいて、節目となる構造活性相関上の3つの発見がある (図2)。

その第1は、基本骨格の発見である。キノロン薬の開発の歴史は、NA に端を発する1-置換-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸基本骨格の化学修飾の歴史といえる。この構造は、キノロン薬の抗菌活性発現、すなわち、キノロン薬の標的酵素である細菌の DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の阻害 (図4) に対する必須の単位と考えられている。NA 以降、いくつかのオールドキノロン薬が開発・上市されたが、そのほとんどは3位のカルボン酸に由来する酸性タイプであった。

第2は、PPA での7位塩基性ピペラジニル基の導入と3位カルボキシル基に由来する両性イオン型構造の発見である。この従来型のオールドキノロン薬とは大きく異なる両性イオン型の物性により、代謝安定性はもとより、薬剤の血中から組織への移行性を高めることが認知された。さらに、塩基性基の導入によって、弱いながらも緑膿菌に対して抗菌活性を示すことが注目された。

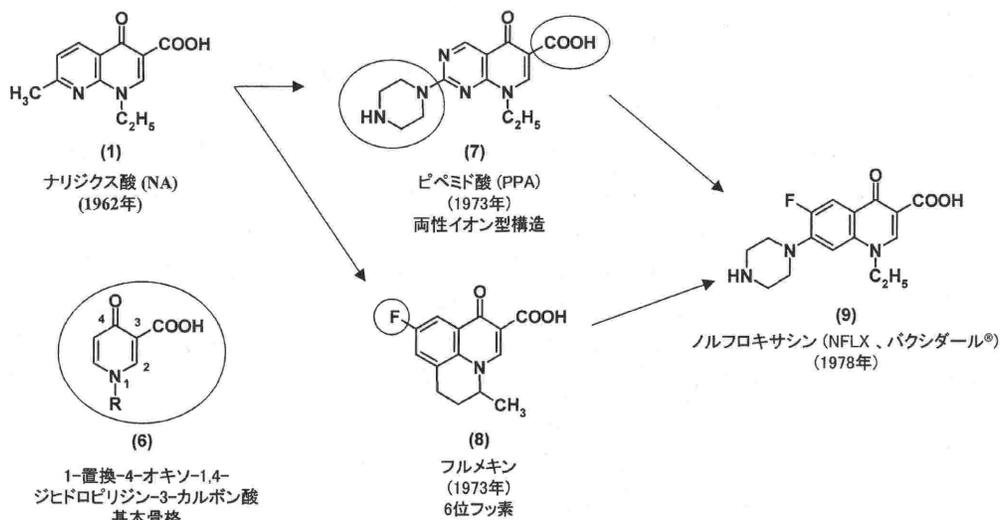
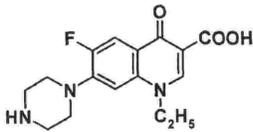
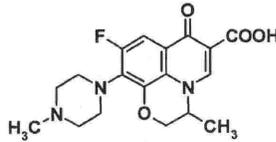


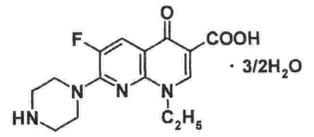
図2 ノルフロキサシン獲得に至るドラッグデザイン
基本骨格 (6) (ナリジクス酸) の発見から、ピベミド酸 (7) (両性イオン型構造) とフルメキン (8) (フッ素の導入), そしてノルフロキサシン (9) (ニューキノロン第1号) に繋がるドラッグデザインの流れ。
() 内は特許公開年



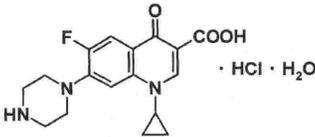
ノルフロキサシン (NFLX、パクシダール®)
(1984年)



オフロキサシン (OFLX、タリビッド®)
(1985年)



エノキサシン (ENX、フルマーク®)
(1985年)



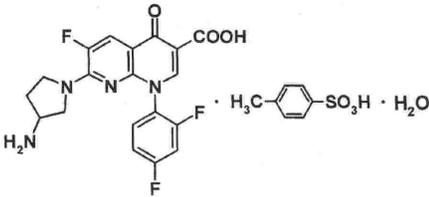
シプロフロキサシン (CPFX、シプロキサン®)
(1988年)



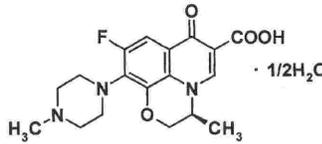
ロメフロキサシン (LFLX、パレオン®、ロメバクト®)
(1990年)



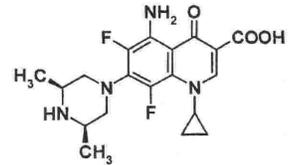
フレロキサシン (FRLX、メガロシチン®)
(1993年)



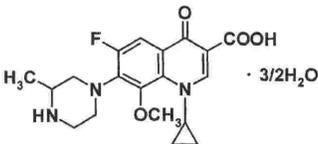
トスフロキサシン (TFLX、オゼックス®、トスキサチン®)
(1990年)



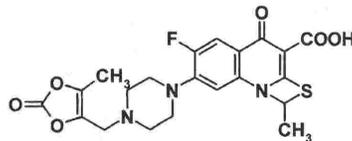
レボフロキサシン (LVFX、クラビット®)
(1993年)



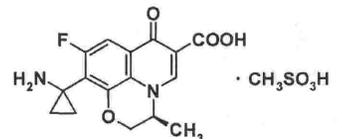
スパルフロキサシン (SPFX、スパラ®)
(1993年)



ガチフロキサシン (GFLX、ガチフロ®)
(2002年)



ブルリフロキサシン (PUFX、スオード®)
(2002年)



パズフロキサシン (PZFX、パシル®、パズクロス®)
(2002年)

図3 日本で発売されたニューキノロン薬
() 内は承認年

第3は、最大の発見といえる、NFLX 創製過程での6位フッ素の導入である。基本骨格の6位に相当する部位がフッ素化されたキノロンは、フルメキンが最初である。フルメキンはフッ素の導入によって抗グラム陽性菌活性を含めて *in vitro* 抗菌力が増強されたが、脂溶性が高く非常に疎水性であり、代謝的に不安定な化合物であった。

これらの3段階の発見を経て、1978年に杏林製薬の研究グループは、キノロン薬のド

ラッグデザインにおけるブレークスルーとなる、6位にフッ素原子、7位に塩基性ピペラジニル基を併せ持つNFLXを獲得するに至った。NFLXは、それまでのオールドキノロン薬に比べて、6位と7位の両置換基由来の相乗効果ともいえる顕著な抗菌スペクトルの拡大と抗菌活性の増強を示した。さらに、NFLXは代謝的に安定で、かつ、良好な組織移行性をも示す。これらの特色により、1984年、NFLXは世界初のニューキノロン薬として

Enzyme	Topoisomerase I	Topoisomerase II (DNA gyrase)	Topoisomerase III	Topoisomerase IV
M.W. (kDa)	110	105 (GyrA), 95 (GyrB)	75	75 (ParC), 70 (ParE)
DNA recognition	single strand	double strands	single strand	double strands
Major reaction	relaxing	supercoiling	decatenation relaxing	decatenation relaxing
Inhibition				
New quinolones	-	++	-	+
Novobiocin	-	++	not tested	+

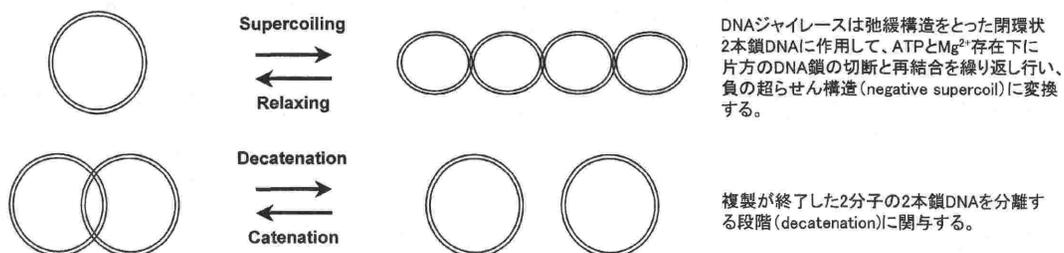


図4 大腸菌の各種トポイソメラーゼ、およびDNAジャイレースとトポイソメラーゼIVの作用
大腸菌のトポイソメラーゼには、1本鎖DNAを基質とする1型トポイソメラーゼ (トポイソメラーゼI&III) と2本鎖DNAを基質とする2型トポイソメラーゼ (DNAジャイレースとトポイソメラーゼIV) があり、キノロン薬の標的酵素は2型トポイソメラーゼであり、細菌DNAの複製過程を特異的に阻害する。

上市されるに至った。NFLXは抗菌スペクトルがグラム陽性菌およびブドウ糖非発酵菌まで拡大し、かつ、グラム陰性菌に対する抗菌力の向上もあって、適応症が上気道感染症、浅在性化膿性疾患にまで拡大された。有効菌種には呼吸器感染症の主要な起因菌である肺炎球菌、レンサ球菌、インフルエンザ菌などが加わった。

ここで、もう一つNFLXの臨床上的特性について触れたい。それは、NFLXは現在に至るまでに唯一小児感染症に適応を持つキノロン薬ということである。NAは幼弱動物で関節障害を惹起することが指摘されており、キノロン薬の小児への使用が避けられてきた。近年、多剤耐性菌による小児重症感染症の増加から、ニューキノロン薬 (NFLX) の投与が日本化学療法学会などで考えられるようになった。幼弱動物での毒性学的な基礎研究の進捗や小児感染症に対するNFLXの貴重な臨床試験の積み重ねの結果、1991年に小児への適応が承認された。

4. 第一世代 (初期の) ニューキノロン薬 (1980年代前半上市化合物)

NFLXの登場は、ニューキノロン薬抗菌化学療法時代の魁となった。NFLXの有効性が判明した一方、他剤との比較における *in vitro* 抗菌活性におけるMIC値の差が、*in vivo* 治療効果にそのまま反映されない結果が得られており、これは本薬剤の経口吸収性の低さに由来すると考えられる。さらに、尿中回収率もあまり高くない。したがって、NFLXの優れた特性を生かし、上記の課題を改善した新規ニューキノロン薬を開発するべく、壮絶な新薬研究開発競争が1980年代初頭、特に、日本を中心に繰り広げられた。NFLXに続いて、1979年にはエノキサシン (ENX)、1981年にはオフロキサシン (OFLX)、1982年にはシプロフロキサシン (CPFX) が相次いで報告された。

エノキサシン (ENX) は、NAと同様の1, 8-ナフチリジン基本骨格の6位にフッ素原

子、7位にピペラジニル基を有する化合物である。その *in vitro* 抗菌活性は、NFLX とほぼ同等であるが、*in vivo* において NFLX より優れた治療効果を示す。これは、ENX の良好な経口吸収性、および代謝的に安定な物性に由来する。

オフロキサシン (OFLX) は、キノリン環の1位と8位に酸素原子を介して架橋した3環性のピリドベンズオキサジン骨格を構造上の特徴とするニューキノロン薬である。OFLX は、グラム陽性菌からグラム陰性菌にわたる幅広い抗菌スペクトルを有し、NFLX を凌駕する強い抗菌力を示す。OFLX は、ヒトでの高い経口吸収性と血中濃度、良好な組織移行性、かつ、代謝的に安定で未変化体の尿中回収率が非常に高いといった優れた体内動態を示す。OFLX は、7位に *N*-メチルピペラジニル基を有するにもかかわらず、脂溶性はさほど高くない。これは、オキサジン環の酸素原子と3位のメチル基導入による水溶性の付与に由来する。その結果、この系統の化合物としてはきわめて高い水への溶解度をもつ。このように、OFLX は、抗菌力の増強に加えて、薬物動態に大きく反映する化合物の物性に注目したドラッグデザインから見出された。その結果、尿路感染症、呼吸器感染症のみならず、多岐の領域の感染症に有効性を示す、初期のニューキノロン薬の中では極めて優れた薬剤である。

シプロフロキサシン (CPFX) は、NFLX と同様なキノリン骨格1位の置換基がエチル基からシクロプロピル基に変換した化合物である。その抗菌スペクトルは、NFLX や OFLX とほぼ同等であるが、1位シクロプロピル基の効果によって、*in vitro* 抗菌活性は NFLX、ENX、OFLX を凌駕し、特に緑膿菌に対して高活性であることが最大の特徴である。CPFX の開発以後、1位シクロプロピル基が構造活性相関上、重要な置換基として認知されている。CPFX は、先の OFLX、後に解説するレボフロキサシン (LVFX) と並び、全世界的に広く、かつ、多く使用されている代表的ニューキノロン薬である。しかし、薬物動態におい

て経口吸収性が ENX や OFLX よりやや悪く、さらに未変化体の尿中回収率も低い特徴を有している。また、安全性においては中枢作用が OFLX より強い。2000年に CPFX の点滴静注剤が本邦で最初のニューキノロン注射剤として上市されたが、これに関しては、後ほど解説する。

5. 第二世代ニューキノロン薬 (黄色ブドウ球菌に対する活性増強と薬物動態の改善)

ニューキノロン薬の出現により、キノロン系合成抗菌薬に対する世界中の製薬企業の研究者、臨床医家の評価は大きく変化した。ニューキノロン薬はオールドキノロンのように、もはや局所感染症のみに限定されて使用される薬剤ではなく、広範な細菌による全身各部位での感染症に使用できる抗菌剤と認知された。よって、 β -ラクタム剤、マクロライド、およびアミノ配糖体と並ぶ重要な抗菌化学療法薬として全世界で使用されるようになった。

1985年にはロメフロキサシン (LFLX)、1986年にはフレロキサシン (FRLX)、1987年にはトスフロキサシン (TFLX)、1988年にはスパルフロキサシン (SPFX)、1989年にはプルリフロキサシン (PULX) が相次いで報告された。これらの薬剤は、初期 (第一世代) のニューキノロン薬より抗菌力が強くなると共に、抗菌スペクトルが非常に広がっているのが特徴である。さらに、薬物動態が改善され、血中半減期が長く、1日1回投与が可能な薬剤もみられ、第二世代のニューキノロン薬として位置付けられた。これらは、その後に関発が進捗し、日本において主に1990年代前半 (PULX は2002年) に上市された。

ロメフロキサシン (LMLX) は、キノリン環の6位と8位にフッ素原子、7位に3-メチルピペラジニル基を有する化合物である。6位と8位のフッ素の相乗効果により分子の脂溶性が増加し、抗菌スペクトルと抗菌活性の増強に加えて、経口吸収性が高められている。

血中半減期が7~8時間と第一世代ニューキノロン薬より長いがAUCはOFLXより小さい。各種組織内や体液へは良好な移行性を示す。

フロロキサシン(FLRX)は、NFLXの1位置換基であるエチル基を2-フルオロエチル基に替え、6位と8位にフッ素、7位に脂溶性の高い*N*-メチルピペラジニル基を有する化合物である。FLRXでは、1位エチル基に導入したフッ素のミミック効果によりエチル基と同等の抗菌活性が保持される一方、フッ素の導入効果により脂溶性が低下して代謝安定性が向上し、中枢移行性が減少する。さらに、6位と8位のフッ素、7位*N*-メチルピペラジニル基の総合的效果により適度な脂溶性を示し、NFLXに比べて経口吸収性が大幅に改善され、長い血中半減期を示し、1日1回投与で優れた有効性を示す。しかしながら、肺炎球菌には適応がない。

トスフロキサシン(TFLX)は、1,8-ナフチリジン骨格の1位に2,4-ジフルオロフェニル基、7位に3-アミノピロリジニル基を有する化合物である。富山化学の研究グループは、1位2,4-ジフルオロフェニル基がシクロプロピル基と同様に有用な置換基であることを発見し、誘導体合成の結果、TFLXを見出した。TFLXは、7位3-アミノピロリジニル基の効果もあり、CPFXに比べてグラム陽性菌からグラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌、クラミジアなどに対して強い抗菌活性を示す。しかし、フリー体の物性を反映してか、経口吸収性は30~40%とENXやOFLXに比べて低い。

スパルフロキサシン(SPFX)は、キノリン環1位にシクロプロピル基、5位にアミノ基、6位と8位にフッ素原子、7位にシス-3,5-ジメチルピペラジニル基を有する化合物である。5位アミノ基と8位フッ素原子、加えて7位ピペラジン環上の2個メチル基の導入による脂溶性の増加により、SPFXは初期のニューキノロン薬では弱かった黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌、およびらい菌に対して強

い抗菌力を示す。また、SPFXは経口吸収性が高く、血中半減期も16時間と非常に長いのが特徴である。また、7位のシス-3,5-ジメチルピペラジニル基の立体遮蔽効果により、フェンブフェン、テオフィリンとの薬物相互作用がENXやCPFXより弱いことが動物実験で明らかにされている。その一方、強い光毒性と心毒性に問題を残している。

プルリフロキサシン(PUFX)は、チアゼトキノリン三環性骨格を有し、7位ピペラジニル基にプロモイエティとして(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ-4-イル)メチル基を導入したプロドラッグ型の化合物である。その活性本体であるNM-394は、1位と2位で硫黄原子を介してチアゼト環を形成することで、緑膿菌を含めたグラム陰性菌に対する抗菌力(CPFX同等)を高めている。その反面、チアゼト環およびCPFXと同様の7位ピペラジニル基に由来する物性により経口吸収性や体内動態が悪く、プロドラッグとして開発されるに至った。

その他の代表的な第二世代ニューキノロン薬としては、1985年にテマフロキサシン(TMFX)、1991年にグレパフロキサシン(GPFX)、同年にパロフロキサシン(Q-35)が報告され、国内において臨床試験が実施された。しかしながら、TMFXは米国上市後に判明した重篤な低血糖、GPFXは欧州上市後に判明した致命的な不整脈により開発が中断された。また、Q-35は国内第三相臨床試験まで進捗したが、有効性等の問題により上市には至っていない。

6. 第三世代ニューキノロン薬(レスピラトリーキノロン薬)

NFLXの登場以来、ニューキノロン薬は、その優れた特性から多くの臨床の場に供された。先に述べた第一世代および第二世代のニューキノロン薬は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、およびカタラーリス菌の三大呼吸器感染症起因菌に対する抗菌活性が不十分であり、肺炎や慢性気道感染症の治療のためには、より一層の抗菌力の増強が求められた。こう

した医療ニーズに応えるべく上市されたのがレボフロキサシン (LVFX, 1993年国内上市) とガチフロキサシン (GFLX, 2002年国内上市) である。また、モキシフロキサシン (Bay 12-8039), オラムフロキサシン (HSR-903), およびガレノキサシン (T-3811ME) が国内第三相臨床試験中(2003年)である。これらは、第三世代ニューキノロン薬、もしくは、レスピラトリーキノロン薬と称されている。

レボフロキサシン (LVFX) は、三環性ピリドベンズオキサジン骨格を有する OFLX (ラセミ体) の光学異性体の一方の (S)-(-)-体である。LVFX は OFLX と同様のグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は OFLX の活性の約 2 倍強い。もう一方の光学異性体 (R)-(+)-体の抗菌力は LVFX より非常に弱く、したがって、LVFX は OFLX の活性本体と考えられている。また、経口吸収性、組織移行性、および排泄に関しては OFLX と同等であり、これは至適な脂溶性と水溶性のバランスに優れたピリドベンズオキサジン構造の特性に由来する。特に、尿中には 90% 近くが未変化体として排泄され、生体内での (R)-(+)-体への異性化は認められていない。さらに、安全性に関しては、不眠やめまいといった中枢作用が OFLX より弱く、他の副作用においても OFLX と同等以下であり、高い安全性を備えた薬剤として評価されている。興味深いことに、中枢作用は抗菌力が弱い (R)-(+)-体の方が LVFX より強く、LVFX は OFLX の活性本体と毒性がうまく分離できた化合物といえる。このように、LVFX は OFLX より 2 倍抗菌力が強く、かつ、薬物動態や安全性が OFLX に劣らないことから、OFLX の半量で同等の治療効果を示し、さらに OFLX よりも安全域を広げることにメリットがある。このような臨床上の背景から、LVFX は我が国をはじめ、世界中で最も使用されているニューキノロン薬である。特に、米国においては注射剤も使用されており、院内肺炎等の中等度呼吸器感染症の治療に使用されており、その優れた安全性と共に

医療現場の評価は非常に高い。

ガチフロキサシン (GFLX) は、キノリン環の 7 位に 3-メチルピペラジニル基を有し、NFLX に比べて体内動態を改善、中枢作用を軽減、水溶性を向上させた化合物である。1 位シクロプロピル基と 8 位メトキシ基の効果により抗菌力が増強し、特に、8 位メトキシ基は光毒性の軽減化 (陰性化) と細胞毒性の減弱に寄与する置換基として認知されている。GFLX は、第二世代のニューキノロン剤の特徴であるグラム陰性菌に対する強い抗菌力を保持し、弱点であった肺炎球菌などのグラム陽性菌に対する抗菌活性を増強した薬剤と評価されている。ガチフロキサシンは呼吸器感染症、特に、慢性気道感染症に対して従来のニューキノロン薬を凌駕する有効性を示した。しかし、緑膿菌や MRSA に対する抗菌活性は十分とはいえない。ガチフロキサシンは、米国での上市時、FDA から心電図 QT (QTc) 延長作用に関する大規模な市販後調査が義務付けられた。しかし、QT (QTc) 延長作用に伴う副作用はごく少数しか報告されていない模様である。さらに、米国および国内上市後に重篤な血糖値異常 (低血糖と高血糖) が報告されており、QT 延長と併せてキノロン薬の新たな副作用として注目された。

1992 年にバイエルの研究陣は、キノリン骨格の 7 位にフューズ型二環性アミノ基を有し、グラム陽性菌に強力な活性を示す Bay y 3118 を発表した。しかしながら、8 位に塩素原子を有するため光毒性が強く、開発が中止された。バイエルではこの経験を踏まえ、Bay y 3118 のキノリン骨格の 8 位置換基が光毒性軽減を目的に 8-メトキシ基に変換された化合物がモキシフロキサシン (Bay 12-8039) である。モキシフロキサシンは 1999 年米国において上市されており、国内では第三相臨床試験段階にあり、今後、ブリッジング試験を通じた開発に移行すると思われる。モキシフロキサシンはグラム陽性菌に対して、CPFX や SPFX を凌駕する強力な抗菌力を示す。欧米の 8,000 人を対象とした臨床試験で、インフルエンザ菌、肺炎球菌などの呼吸

器感染症の主要な起因菌に対し、対照薬剤に比較して有意に優れた効果を示した。尿中回収率が低いこともあり、国内では呼吸器感染症を中心に開発されている。LVFX に比べて耐性ミュータントの出現を抑制する機能が *in vitro* で4倍高く、将来の耐性菌出現（耐性獲得）を最小化する可能性が示唆されている。

オラムフロキサシン (HSR-903) は、キノリン環の5位にアミノ基、8位にメチル基、7位にシタフロキサシン (STFX) と同一のスピロ型二環性置換基を有する化合物である。オラムフロキサシンは、これらの化学修飾の結果、グラム陽性菌に対して CPFX の8~64倍、グラム陰性菌には2~16倍の *in vitro* 抗菌力を示す。さらに、物的には骨格と7位置換基に由来して脂溶性が高い化合物であるため、尿中回収率は低く、胆汁排泄型のキノロンであるが、極めて優れた肺組織への移行性を有している。したがって、肺炎球菌などによる呼吸器感染症に対する治療効果が期待されている。また毒性面では、5-アミノ-8-メチルキノリン骨格は光毒性を軽減すると共に、細胞毒性や関節毒性も減弱化する特性を有している。さらに、従来のニューキノロン薬に比べて脂溶性が高いにもかかわらず、脳内移行性が極めて低いのが特徴であり、痙攣誘発などの中枢作用が弱い。これは脳内からの PGP (P 糖蛋白) による排出のためと説明されている。

ガレノキサシン (T-3811ME) は、後に解説するパズフロキサシン (PZFX) と同様、7位置換基が炭素-炭素結合を介して導入され、さらにニューキノロン薬の構造上の特徴である6位のフッ素原子をより毒性の弱い水素原子に換えた化合物である。ガレノキサシンは6位のフッ素がないにもかかわらず、これまでの通説とは異なり、幅広い抗菌スペクトルとキノロン耐性菌を含むグラム陽性菌に対する強力な *in vitro* 抗菌活性を示す。7位のデヒドロイソインドリル基と8位のジフルオロメトキシ基、さらに6位脱フッ素 (6位水素) の総合的効果により、従来のニューキノロン

薬と比較して痙攣誘発作用、ヒスタミン遊離作用、が弱く、安全性に優れているとされる。さらに、我が国で唯一小児適応が認められている NFLX に比べて関節毒性が弱く、小児への使用も期待される。体内動態では血中濃度が高いが、組織移行性が若干悪い傾向にある。また、蛋白結合率が従来型のニューキノロン薬に比較して高い。1日1回投与が可能とされている。

7. 国内で上市されたニューキノロン注射剤

国内ではニューキノロン薬は、10薬剤が上市されている (うち1薬剤は注射剤のみ)。ニューキノロン薬開発当初から経口剤のみならず、注射剤の必要性が論議されてきた。シプロフロキサシン注射剤 (点滴静注剤) は、1987年に欧州、1991年より米国において発売され、広く臨床で使用されてきた薬剤である。我が国では、重症あるいは難治性感染症患者を対象とした臨床試験を経て、1999年我が国最初のニューキノロン注射剤として上市された。使用に際して、敗血症、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、肺炎、胆のう炎・胆管炎、腹膜炎のうち、他の抗菌剤にアレルギー既往を有する患者あるいはカルバペネム系や第三世代またはそれ以降の世代として開発された新しいセフェム系注射用抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者で、経口抗菌剤が投与不能の場合の治療に使用するという条件が付いている。副作用では、静脈炎、血管炎、血管痛などの血管障害が強く、使用に際して問題とされている。

2002年に上市されたパズフロキサシン (PZFX) は、LVFX と同様のピリドベンゾキサジン環骨格の10位に、他のニューキノロンとは異なる炭素-炭素結合を介して1-アミノシクロプロピル基を導入した化合物であり、そのメタンスルホン酸塩が注射剤として開発された。血中半減期は LVFX より短い。血中濃度が高い。また、10位置換基 (通常のニューキノロン薬では7位に相当) が、従来のニューキノロン薬での炭素-窒素結合を介して塩基性置換基が導入されていないた

めか、ヒスタミンの遊離に基づく血圧低下などの循環器系副作用や中枢系の副作用が軽減されているのが特徴である。

欧米など海外では、CPFXの他にOFLX、LVFX、FRLX、モキシフロキサシン、ガチフロキサシンなどが点滴静注剤として使用されている。従来、本邦において、経口吸収性の極めて高い第三世代以降のニューキノロン薬では注射剤のニーズは必ずしも高くなかった。しかし、今後、重症・難治性感染症の初期治療をターゲットとした即効性の注射用キノロン薬の開発も進むことは間違いない。また、経口と注射の両製剤を備えていることは、重症・難治性感染症の注射剤での入院初期治療後の経口剤による外来治療フォロー（スイッチセラピー）の観点からも注目されている。

8. 注目される次世代ニューキノロン薬 (耐性菌用キノロン薬)

近年、キノロン薬のみならず、多くの抗菌薬に対する耐性菌（多剤耐性菌）の出現が臨床現場で問題化している。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に関してはCPFXの耐性化が著しく、多剤耐性菌を含めたグラム陽性球菌起因の感染症に対して強力な抗菌活性を示す薬剤の登場が期待されている。しかし、CPFXの例にみられるように、将来、MRSAに対して強力なキノロン薬が見出されても早期に耐性を獲得することが予想され、MRSA感染症に使用するべきではないとの主張もある。こうした耐性菌用のキノロン薬を開発する場合は、耐性化を誘導しにくいことを裏付けする必要がある。また、グラム陰性菌起因感染症では、キノロン耐性緑膿菌の増加が問題となっており、その解決も求められている。体内動態においては、患者の負担軽減を目的に1日1回投与を可能とする血中半減期、高い経口吸収性と肺組織への移行性が重要視されており、これらの特性を有する薬剤が望まれている。さらには、先に述べた副作用の軽減が強く求められている。特に、従来型の副作用といわれている中枢作用、薬物相互作用、光線過敏症、幼弱動物で

の関節障害などを軽減、あるいは克服した薬剤が最近報告され、それらの開発が注目されている。化合物の臨床上的評価は上市後に委ねるが、以下に耐性菌用キノロン薬として注目を集めている化合物に関して簡単に触れる。

シタフロキサシン（STFX、2003年申請中）は、キノリン基本骨格の1位置換基が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、7位にスピロ型二環性アミノピロリジニル基を有する化合物である。通常、7位置換基が3-アミノピロリジニル基である場合、細胞毒性が強くなるが、1位の2-フルオロシクロプロピル基は本毒性を著しく軽減する効果を発揮する。また、フッ素のミミック効果により、緑膿菌を含めたグラム陰性菌に対する抗菌力は、1位シクロプロピル誘導体であるCPFXやクリナフロキサシン並みの強力な活性を維持している。7位スピロ型二環性置換基と8位塩素原子は、脂溶性を増大させグラム陽性菌に対して高活性を示す。1位置換基は脂溶性を低減する効果を有し、物性的には脂溶性と水溶性のバランスに優れており、結果的に経口吸収性、組織移行性、および未変化体尿中回収率が高く、代謝安定性にも優れている。さらに、7位置換基のスピロシクロプロパンの立体的遮蔽効果により、中枢系の副作用が非常に弱いとされている。8位の塩素原子は抗菌スペクトルの拡大と抗菌活性の増強をもたらす反面、光毒性が懸念されるが、実験動物での評価では同じく8位に塩素原子を有するクリナフロキサシンに比べて弱く、国内での臨床試験では光線過敏症などの副作用は報告されていない。シタフロキサシンは偏性嫌気性菌、PRSPなどの耐性菌を含むグラム陽性菌、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して、上市済み、臨床開発中、および学会報告されたニューキノロン薬のなかで最強の抗菌力を有し、かつ、良好な薬物動態や安全性を併せ持つことから、重症・難治性感染症にも適応可能な次世代ニューキノロン薬として期待されている。

シタフロキサシンは、欧米にて耐性グラム

陰性菌中心とした重症感染症をターゲットとした開発が進捗中である。先に述べたが、シタフロキサシンは8位に塩素原子を有するために、特に白人で高用量投与時に光線過敏症の発現が懸念されている。この問題を克服するために創製されたのがDK-507kである。DK-507kは、シタフロキサシンの8位を塩素からメトキシ基に変換した化合物である。これにより光毒性の陰性化が達成されたのみならず、前臨床試験においてLVFXに匹敵する高い安全性が報告されている。さらに、8位メトキシ基の効果によりシタフロキサシンに比較して適度に脂溶性が向上し、その結果、肺への移行性が高く、薬物動態において優れている。また、PRSPに加えて他の耐性グラム陽性球菌に高い活性を示すのが特徴である。

その他、最近になってキノロン耐性MRSA (QRMRSA)、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA)、メチシリン耐性コアグラエゼ非産生ブドウ球菌 (MRCNS)、およびバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) といった多剤耐性グラム陽性球菌を起因菌とする重症感染症治療薬を指向したキノロン薬の開発もいくつか報告されており、それらの今後の動向に注目したい。

9. 総括および将来の展望

NFLXの登場以降、ニューキノロン薬は抗菌スペクトルが広く、強力な抗菌力を有し、かつ、その良好な物性や薬物動態から、CPFXYやLVFXが世界的に多くの細菌感染症に使用され、今日では抗菌化学療法の新ジャンルを築いている。こうした臨床での評価が高まる一方、副作用などが明らかとなり、さらにキノロン耐性菌の出現から、より資質の高いこれまでとは異なる薬剤が求められている。

キノロン薬のみならず多剤耐性菌の出現と増加は、大きな問題の一つである。β-ラクタムやマクロライド耐性の肺炎球菌やブドウ球菌、特にMRSA、さらVREといった耐性グラム陽性球菌は、重症感染症を引き起こして問題となっている。また、グラム陰性菌では

キノロン耐性緑膿菌、β-ラクタム耐性インフルエンザ菌などの増加が問題化している。

こうした臨床現場の状況を踏まえ、過去10年間の細菌学的指向に立ったキノロン薬の研究・開発動向をまとめると、以下の通りである。

- β-ラクタム、マクロライド耐性菌を含む肺炎球菌などの市中肺炎起因菌に対する抗菌活性の増強
- 黄色ブドウ球菌、特にMRSAに対する活性増強
- 嫌気性菌に対する活性増強
- CPFXYなどキノロン耐性菌を含むブドウ球菌、腸球菌に対する活性増強
- 緑膿菌やブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌に対する活性増強
- 黄色ブドウ球菌等に対して低い耐性菌出現頻度を有する

一方、体内動態および安全性面の改良に目を向けると、1日1回投与で有効な治療効果を発揮する薬剤、毒性を軽減し、優れた安全性を確保しうる薬剤の開発が求められてきた。現在では、キノロン薬の従来型の副作用である中枢作用、薬物相互作用、光線過敏症を克服した薬剤が開発されている。さらに、我が国で唯一小児への使用が認められているNFLXより、幼弱動物に対する関節障害が弱い化合物も開発中であり、将来の小児適応が期待されている。

過去10年間、インターサイエンスにおいて報告された新規キノロン化合物は、優に100を超える。そのほとんどは、上記の製品コンセプトを達成するべく膨大なドラッグデザインと評価から見出されたものである。そのうち、実際に臨床試験へ移行した化合物は20余であろうか。さらに、上市に至った化合物は数化合物に留まり、主として有効性と安全性の問題で開発中止や上市後に撤退・縮小を余儀なくされた化合物も少なくない。最近の抗菌剤開発の全般でいえることだが、耐性菌を含めた病原菌に対する抗菌力の増強に注力しがちで、前臨床や臨床開発段階での安全性評価が徹底されていない場合が散見され

る。その結果、研究開発に莫大な投資をしたにもかかわらず、市場に出してから早期に重篤な副作用（肝毒性、心毒性、低血糖）で姿を消したキノロン薬もある。現在開発中のキノロン薬以降に求められる特性としては、抗菌力の増強のみならず、真に患者の治療に有用で安全性も高いバランスのとれた薬剤の開発・登場が期待される。

また、近年、医療現場において、再興感染症として結核や抗酸菌感染症の増加が問題化しており、かつ、リファンピシンなどの多剤耐性化も進んでいる。その観点から、キノロン薬の特定感染症領域への展開として、結核菌や非定型抗酸菌感染症薬としての可能性も検証されている。

キノロン薬のみならず、抗菌化学療法の歴史は、新薬の創製と耐性菌出現の繰り返しの歴史でもある。細菌の遺伝子変異による耐性化は無限の可能性を秘めているのに対し、細菌に立ち向かう武器、いわゆる抗菌薬は有限である。副作用全般を軽減し、かつ、抗菌力を増強し、さらに体内動態を改善した薬剤のドラッグデザインは容易なことではない。さらに、従来のキノロン薬を含めた抗菌剤に対して、優位な抗菌力と安全性を兼ね備えたキノロン薬の開発は、非常に困難な段階を迎えている。しかし、臨床現場ではそのような従来型のキノロン薬を総合的に凌駕する薬剤を待ち望んでいるのも事実である。また、歴史を振り返ると、優れた先人者によって、人類は耐性菌との戦いを克服してきた。今後、さらに研究を積み重ねることで、これらの問題を克服した新世代のキノロン薬が登場することを期待したい。

謝 辞

本研究を行うにあたり、貴重なご意見を賜り、また最終論文をご校閲頂きました東北大学名誉教授故小沢 光先生に感謝致します。

引 用 文 献

本稿を執筆するにあたって著者が参考にしたレビューと成書は以下の通りである。

- 1) T. Rosen : *Progress in Medicinal Chemistry*, **27**, 235-295 (1990).
- 2) S. Mitsuhashi, ed : *Progress in Drug Research*, **38**, 57-106 (1992).
- 3) J.M. Domagala : *J. Antimicrobial Chemother.*, **33**, 685-706 (1994).
- 4) T.D. Gootz and K.E. Brighty : *Medicinal Research Reviews*, **16**, 433-486 (1996).
- 5) G.S. Tillotson : *J. Med. Microbiol.*, **44**, 320-324 (1996).
- 6) P.C. Appelbaum and P.A. Hunter : *Int. J. Antimicrob. Agents*, **16**, 5-15 (2000).
- 7) 上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編 : キノロン薬, ライフ・サイエンス, 東京 (1991).
- 8) 三橋 進編 : ニューキノロン あすの抗菌剤を指して, 学会出版センター, 東京 (1991).
- 9) 小林宏行編 : ニューキノロン剤の臨床応用, 医薬ジャーナル社, 大阪 (2001).

Summary

The quinolones, especially the new quinolones (the 6-fluoroquinolones), are the synthetic antibacterial agents to rival the β -lactam and the macrolide antibacterials for impact in clinical usage in the antibacterial therapeutic field. They have a broad antibacterial spectrum of activity against Gram-positive, Gram-negative and mycobacterial pathogens as well as anaerobes. Further, they show good-to-moderate oral absorption and tissue penetration with favorable pharmacokinetics in humans resulting in high clinical efficacy in the treatment of many kinds of infections. They also exhibit excellent safety profiles as well as those of oral β -lactam antibiotics. The bacterial effects of quinolones inhibit the function of bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV. The history of the development of the quinolones originated from nalidixic acid (NA), developed in 1962. In addition, the breakthrough in the drug design for the scaffold and the basic side chains have allowed improvements to be made to the first new quinolone, norfloxacin (NFLX), patented in 1978. Although currently more than 10,000 compounds have been already synthesized in the world, only two percent of

them were developed and tested in clinical studies. Furthermore, out of all these compounds, only twenty have been successfully launched into the market. In this paper, the history of the development and changes of the quinolones are described from the first quinolone, NA, *via*. the first new quinolone (6-fluorinated quinolone) NFLX, to the latest extended-spectrum quinolone antibacterial agents against multi-drug resistant bacterial infections.

NA has only modest activity against Gram-negative bacteria and low oral absorption, therefore a suitable candidate for treatment of systemic infections (UTIs) is required. Since the original discovery of NA, a series of quinolones, which are referred to as the old quinolones, have been developed leading to the first new quinolone, NFLX, with moderate improvements in over all properties starting in 1962 through and continuing throughout the 1970's. Especially, the drug design for pipemidic acid (PPA) indicated one of the important breakthroughs that lead to NFLX. The introduction of a piperazinyl group, which is a basic moiety at the C7-position of the quinolone nuclei, improved activity against Gram-negative organisms broadening the spectrum to include *Pseudomonas aeruginosa*. PPA also showed some activity against Gram-positive bacteria. The basic piperazine ring, which can form the zwitterionic nature with the carboxylic acid at the C3-position, has subsequently been shown to increase the ability of the drugs to penetrate the bacterial cells resulting in enhanced activity. Further, the zwitterionic forms resulted in significant tissue penetration in the pharmacokinetics. On the other hand, the first compound with a fluorine atom at the C6-position of the related quinolone scaffold was flumequine and the compound indicated that activity against Gram-positive bacteria could be improved in the old quinolones. The addition of a fluorine atom at the C6-position is essential for the inhibition of target enzymes. The results show the potent antibacterial activity and the penetration of the quinolone molecule

into the bacterial cells and human tissue. The real breakthrough came with the combination of these two features in NFLX, a 6-fluorinated quinolone having a piperazinyl group at the C7-position. NFLX features significant differences from the old quinolones in the activities and pharmacokinetics in humans, resulting in high clinical efficacy in the treatment of many kinds of infections including RTIs.

Consequently, those great discoveries are rapidly superseded by even better compounds and NFLX proved to be just the beginning of a highly successful period of research into the modifications of the new quinolone antibacterials. Since the chemical structure and important features of NFLX had become apparent in 1978, many compounds were patented in the next three years, several of which reached the market. Among the drugs, ofloxacin (OFLX) and ciprofloxacin (CPFX) are recognized as superior in several respects to the oral β -lactam antibiotics as an antibacterial agent. With a focus on OFLX and CPFX, numerous research groups entered the antibacterial therapeutic field, triggering intense competition in the search to find newer, more effective quinolones. After NFLX was introduced in the market, while resulting by the end of today, eleven kinds of other new quinolones launched in Japan. They are enoxacin (ENX), OFLX, CPFX, lomefloxacin (LFLX), fleroxacin (FRLX), tosufloxacin (TFLX), levofloxacin (LVFX), sparfloxacin (SPFX), gatifloxacin (GFLX), prulifloxacin (PULX) and also pazufloxacin (PZFX). The advantages of these compounds, *e.g.*, LVFX, SPFX and GFLX, are that their spectrum includes Gram-positive species as well as Gram-negative bacteria and they improve bioavailability results when a daily dose is administered for systemic infections including RTIs.

However, unexpected adverse reactions, such as the CNS reaction, the drug-drug interaction, phototoxicity, hepatotoxicity and cardiotoxicity such as the QTc interval prolongation of ECG, have been reported in the clinical evaluations or the

発表年	化合物名(略号) または コード番号	販売商品名	開発会社 国内上市(販売)会社	国内承認年 2003年5月 国内開発状況	骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格)					
					8位 (A ⁸)	1位 (R ¹)	2位 (A ²)	5位 (R ⁵)	6位 (R ⁶)	7位 (R ⁷)
1978	Norfloxacin (NFLX)	バクシダール	杏林製薬	1984	-CH	-CH ₂ CH ₃	-CH	H	F	
1979	Pefloxacin	Peflacin (フランス)	(Roger Bellon, 海外上市)	(1985)	-CH	-CH ₂ CH ₃	-CH	H	F	
1979	Enoxacin (ENX)	フルマーク	大日本製薬	1985	N	-CH ₂ CH ₃	-CH	H	F	
1981	Ofloxacin (OFLX)	タリビッド	第一製薬	1985		-CH	-CH	H	F	
1982	Ciprofloxacin (CPFX)	シプロキサソ	バイエル薬品 (注射剤/バイエル/明治製薬)	1988 (注射剤2000)	-CH		-CH	H	F	
1983	Fleroxacin (FRLX)	メガロシン	杏林製薬/日本ロッシュ	1993	-CF	-CH ₂ CH ₂ F	-CH	H	F	
1983	Amifloxacin				-CH	-NHCH ₃	-CH	H	F	
1983	OPC-7241		(大塚製薬)	(国内P II 収束)		-CH	-CH	H	F	
1984	CI-934	(第二世代NQs)			-CF	-CH ₂ CH ₃	-CH	H	F	
1984	Difloxacin				-CH		-CH	H	F	
1984	A-57132				N		-CH	H	F	
1985	Lomefloxacin (LFLX)	パレオン ロメバクト	北陸製薬/塩野義製薬	1990	-CF	-CH ₂ CH ₃	-CH	H	F	

第一世代ニューキノロン薬

発表年	化合物名(略号) または コード番号	販売商品名	開発会社 国内上市(販売)会社	国内承認年 2003年5月 国内開発状況	骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格)					
					8位 (A ⁸)	1位 (R ¹)	2位 (A ²)	5位 (R ⁵)	6位 (R ⁶)	7位 (R ⁷)
1985	AT-3295	(第二世代NQs)			N		-CH	H	F	
1985	AT-3765				N		-CH	H	F	
1985	Tsufloxacin (TFLX)	オゼックス トスキサシン	富山化学工業/大日本製薬	1990	N		-CH	H	F	
1986	Terafloxacin (TMFX)		アボット, 海外上市後収束	田辺製薬 (国内P II 収束)	-CH		-CH	H	F	
1986	Cinafloxacin (CI-960, AM-1091)	(第三世代NQs)	(ワーナーランバート)	(申請後中断)	-CCI		-CH	H	F	
1986	S-25930					-CH	-CH	H	F	-CH ₃
1986	S-25932					-CH	-CH	H	F	
1986	PD-117558				-CF		-CH	H	F	
1986	A-65485				N		-CH	H	F	
1987	Levofloxacin (LVFX)	クラビット (第三世代NQs)	第一製薬	1993		-CH	-CH	H	F	
1987	Rufloxacin	Tebraxin (イタリア)	(Mediolanum, 海外上市)	(1993)		-CH	-CH	H	F	

第二世代ニューキノロン薬

発表年	化合物名(略号) または コード番号	販売商品名	開発会社 国内上市(販売)会社	国内承認年 2003年5月 国内開発状況	骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格)					
					8位 (A ⁸)	1位 (R ¹)	2位 (A ²)	5位 (R ⁵)	6位 (R ⁶)	7位 (R ⁷)
1987	QA-241					-CH	H	F		
1987	A-62824 イソチアゾロン骨格B				-CH		-CH	H	F	
1988	Y-25024				-CF		-CH	H	F	
1988	KB-5245						H	F		
1988	Sparfloxacin (SPFX)	スハラ	大日本製薬	1993	-CF		-CH	-NH ₂	F	
1988	PD-117596				-CF		-CH	H	F	
1988	PD-124816				-CF		-CH	-NH ₂	F	
1988	BMV-40862				N		-CH	H	F	
1988	OPC-17100				-CH ₃		-CH	H	F	
1989	MF-961					-CH	H	F		
1989	WIN-57273				-CH		-CH	H	F	

第二世代ニューキノロン薬

発表年	化合物名(略号) または コード番号	販売商品名	開発会社 国内上市(販売)会社	国内承認年 2003年5月 国内開発状況	骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格)					
					8位 (A ⁸)	1位 (R ¹)	2位 (A ²)	5位 (R ⁵)	6位 (R ⁶)	7位 (R ⁷)
1989	NAD-394				-CH			H	F	
1989	Prulifloxacin (PULX) NAD-394プロドラッグ	スオード	日本新薬/明治製薬	2002					F	
1989	DS-4524				-CF	-CH ₂ CH ₃	-CH	H	F	
1990	Gatifloxacin	ガチフロ (第三世代NQs)	杏林製薬/大日本製薬	2002	-COCH ₃		-CH	H	F	
1990	AM-1174				-COCH ₃		-CH	H	F	
1990	Y-26611		(吉富製薬)	(国内P II 収束)	-CF		-CH	H	F	
1991	Grepafloxacin (GPFX)		大塚製薬 (グラクソ、海外上市后収束)	(国内P III 中断)	-CH		-CH	-CH ₃	F	
1991	Balofloxacin (Q-35)		(中外製薬)	(国内P III 収束)	-COCH ₃		-CH	H	F	
1991	E-4695				N		-CH	H	F	
1991	BMV-43748				N		-CH	-CH ₃	F	

第二世代ニューキノロン薬

発表年	化合物名(略号) または コード番号	販売商品名	開発会社 国内上市(販売)会社	国内承認年 2003年5月 国内開発状況	骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格)					
					8位 (A ⁸)	1位 (R ¹)	2位 (A ²)	5位 (R ⁵)	6位 (R ⁶)	7位 (R ⁷)
1991	HSR-501				-CH		H	F		
1991	WQ-1101				-CF		-CH	-NH ₂		
1991	Sitafloxacin (STFX) DU-6859a	(グレースピッド) (第四世代NQs)	第一製薬	国内申請中	-CCI		-CH	H		
1992	Pazufloxacin mesylate (PZFX)	パシル バズクロス (第二世代NQs)	富山化学工業/ 三菱ウェルファーマ	2002		-CH	H	F		
1992	A-80556				-CH		-CH	H		
1992	WQ-1197				-CCI		-CH	H		
1992	A-80609 2-ピリドン骨格C				N		B=N	H		
1992	BAY γ-3118				-CCI		-CH	H		
1992	Trovafloxacin (OP-99,219)	Trovan	ファイザー	(1998) (海外上市)	N		-CH	H		
1993	CS-940	(第二世代NQs)	宇部興産/三共	(国内P II 中断)	-COCHF ₂		-CH	H		

第三世代ニューキノロン薬

発表年	化合物名(略号) または コード番号	販売商品名	開発会社 国内上市(販売)会社	国内承認年 2003年3月 国内開発状況	骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格)					
					8位 (A ⁸)	1位 (R ¹)	2位 (A ²)	5位 (R ⁵)	6位 (R ⁶)	7位 (R ⁷)
1994	ABT-719 2-ピリドン骨格C				-CCH ₃		B=N	H	F	
1995	S-32730 (S-34109)				-COCH ₃		-CH	H	F	
1995	Y-688				-COCH ₃		-CH	H	F	
1995	Olamufloxacin HSR-903		アポットジャパン (北陸製薬)	国内P III	-CCH ₃		-CH	-NH ₂	F	
1995	Gemifloxacin	SB-265805 (LB20304a)	スミスクリン・ピーチャム LG Life Science	(海外上市) (2003)	N		-CH	H	F	
1995	Ecenofloxacin CFC-222		(Cheil Je Dang)	(海外P I 収束)	N		-CH	H	F	
1995	Fandofloxacin DW-116	(第二世代NQs)	(Dong Wha Pharm.)	(海外P II)	-CH		-CH	H	F	
1995	WQ-0835	(第二世代NQs)				-CH	H	F		
1996	Moxifloxacin Bay 12-8039		バイエル、海外上市1999	バイエル薬品 国内P III	-COCH ₃		-CH	H	F	
1996	WQ-2765				-CCI		-CH	H	F	

第三世代ニューキノロン薬

発表年	化合物名(略号) または コード番号	販売商品名	開発会社 国内上市(販売)会社	国内年 2003年5月 国内開発状況	骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格)						
					8位 (A ⁸)	1位 (R ¹)	2位 (A ²)	5位 (R ⁵)	6位 (R ⁶)	7位 (R ⁷)	
1997	Garenoxacin T-3811ME	(BMS-284756)	富山化学工業/プリストール マイヤーズ・スクイブ	富山化学工業 国内P III	-COCHF ₂		-CH	H	H		
1997	WQ-2724				-CCl		-CH	H	F		
1997	WQ-2743 AT-2743		(大日本製薬)	(海外P I 収束)	-CBr		-CH	H	F		
1997	KRQ-10018 2-ピリドン骨格C				-CCH ₃		B=N	H	F		
1997	WQ-3034 ABT-492		(湧永製薬/アボット)	(海外P II)	-CCl		-CH	H	F		
1998	A-170568.1 2-ピリドン骨格C				-CCH ₃		B=N	H	F		
1998	Y-34867	(抗 <i>H. pylori</i>)			-COCH ₃		-CH	H	F		
1998	DC-756h				-COCH ₃		-CH	H	F		
1999	PEG-4175997				-COCH ₃		-CH	H	H		
1999	PEG-9262931				-COCH ₃		-CH	H	H		

第三世代ニューキノロン薬

発表年	化合物名(略号) または コード番号	販売商品名	開発会社 国内上市(販売)会社	国内承認年 2003年5月 国内開発状況	骨格各位の置換基 (通常はAタイプの骨格)						
					8位 (A ⁸)	1位 (R ¹)	2位 (A ²)	5位 (R ⁵)	6位 (R ⁶)	7位 (R ⁷)	
1999	PEG-9509924				-COCH ₃		-CH	H	H		
1999	WQ-3331				-CCH ₃		-CH	H	F		
2000	WQ-2944				-CCH ₃		-CH	H	F		
2000	D61-1113 DQ-113	(第四世代NQs)			-CCH ₃		-CH	-NH ₂	F		
2001	DK-507k		第一製薬、海外P I 終了 (欧米開発:ファイザー)		-COCH ₃		-CH	H	F		
2001	DW 286a				N		-CH	H	F		
2002	Pradofloxacin	(動物薬)	(バイエル)		-CCN		-CH	H	F		

第三世代ニューキノロン薬

第一世代ニューキノロン薬: 抗グラム陰性菌活性 > 抗グラム陽性菌活性
 第二世代ニューキノロン薬: 抗グラム陰性菌活性 = 抗グラム陽性菌活性
 第三世代ニューキノロン薬: レスピラトリーキノロン (肺炎球菌, 黄色ブドウ球菌等のグラム陽性菌に高活性),
 またはキノロン耐性菌に高活性
 第四世代ニューキノロン薬: 多剤耐性グラム陽性菌 (MRSA, PRSP, VRE), または多剤耐性グラム陰性菌に強力な活性