



# 各種経口キノロン薬の *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* に対する PK-PD 理論を用いた有効性および耐性菌出現に関する検討

大西由美<sup>1)</sup> / 久田晴美<sup>2)</sup> / 田中知暁<sup>2)</sup> / 福田淑子<sup>2)</sup> / 神山朋子<sup>2)</sup> / 野村伸彦<sup>2)</sup> / 水永真吾<sup>1)</sup>

## *In vitro* Evaluation of Efficacy and Resistant Selectivity of Oral Quinolones Against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* Using PK-PD Parameters

Yoshimi OONISHI<sup>1)</sup> / Harumi HISADA<sup>2)</sup> / Tomoaki TANAKA<sup>2)</sup> / Yoshiko FUKUDA<sup>2)</sup> / Tomoko KAMIYAMA<sup>2)</sup> / Nobuhiko NOMURA<sup>2)</sup> / Singo MIZUNAGA<sup>1)</sup>

1) FUJIFILM Corporation

2) FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

### ● 要旨

2016年～2017年に呼吸器感染症患者より分離された *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* に対する garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX) および lasefloxacin (LSFX) の抗菌活性を測定した。また、一部の菌株について耐性菌の出現を阻止する濃度である mutant prevention concentration (MPC) を測定した。

*H. influenzae* 30株に対する各種経口キノロン薬の90%最小発育阻止濃度(90th percentile of minimum inhibitory concentration: MIC<sub>90</sub>)は、GRNXが0.0156 μg/mLで最も低く、次いで、LVFXの0.0313 μg/mL、LSFXの0.0625 μg/mLであった。*M. catarrhalis* 30株に対するGRNX、LVFXおよびLSFXのMIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.0156 μg/mL、0.0313 μg/mLおよび0.125 μg/mLであった。*M. catarrhalis* 30株の内、LVFXに耐性を示す株が1株存在した。

*H. influenzae* 4株に対するMPCは、GRNXが0.0625～0.125 μg/mL、LVFXおよびLSFXが0.125～0.25 μg/mLであった。*M. catarrhalis* 2株に対するMPCはGRNXが0.25 μg/mL、LSFXが1 μg/mLおよび2 μg/mL、LVFXが2 μg/mLおよび>2 μg/mLであり、GRNXが測定薬剤中で最も低い値を示した。

Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 理論を用いた検討として、MIC値に対する常用投与量における free-drug area under the curve (fAUC, *f*: 非蛋白結合率) の比 (fAUC/MIC) および *f*C<sub>max</sub>/MIC を算出し、ターゲット値と比較した。*H. influenzae*, *M. catarrhalis* のいずれの菌種においても GRNX および LVFX の fAUC/MIC<sub>90</sub> はそれぞれ、990 および 956 で有効性のターゲット値である 125 以上であったが、LSFX の fAUC/MIC<sub>90</sub> は *H. influenzae* に対しては 27.6, *M. catarrhalis* に対しては 13.8 であった。また、*f*C<sub>max</sub>/MIC が、耐性菌出現抑制の指標の一つと考えられている 8 を上回るかについて検討したところ、*H. influenzae*, *M. catarrhalis* のいずれの菌種においても GRNX および LVFX はそれぞれ、110 および 133 であったが、LSFX は *H. influenzae* に対しては 2.53, *M. catarrhalis* に対しては 1.27 であった。

今回検討した株では、*H. influenzae* および *M. catarrhalis* の経口キノロン薬に対する感受性の低下は認められなかった。しかし、PK-PD 理論を用いた検討において、菌種と薬剤の組み合わせにより耐性菌出現の可能性が示唆されたことから、引き続き感受性動向の検討が必要である。

1) 富士フイルム株式会社 (〒930-8508 富山県富山市下奥井2丁目4番1号)

2) 富士フイルム富山化学株式会社 (〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビルディング)

## 緒 言

*Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* は、*Streptococcus pneumoniae* とともに、市中において呼吸器感染症や耳鼻咽喉科領域感染症を引き起こす代表的な起因菌である。

*H. influenzae* においては、2000年代半ばに ampicillin に耐性を示す  $\beta$ -lactamase nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) が急増し、その後40%前後の比率で推移している<sup>1)</sup>。また、肺炎球菌ワクチン導入後の調査によると、小児急性中耳炎の起因菌における *H. influenzae* の割合が増加し、過半数を占めており<sup>2)</sup>、耳鼻咽喉科領域感染症の原因菌としての *H. influenzae* の重要性が増している。*M. catarrhalis* は、近年ほぼすべての株が  $\beta$ -lactamase 産生株であり<sup>13)</sup>、肺炎球菌等との混合感染時には、産生する  $\beta$ -lactamase により間接的病原性を示すとされている<sup>4)</sup>。

Garenoxacin (GRNX) や levofloxacin (LVFX) 等の経口キノロン薬は、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* に強い抗菌活性を示し、呼吸器および耳鼻咽喉科領域感染症等に使用されている。一方で、頻度は低いものの LVFX 耐性の *H. influenzae* および *M. catarrhalis* の分離が報告されており<sup>5)</sup>、キノロン薬に対する感受性動向に注視する必要がある。

近年、Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づき適正な用法用量で抗菌薬を使用することが、有効性や安全性のみならず耐性菌出現抑制の観点からも求められている。キノロン薬では free-drug area under the curve / minimum inhibitory concentration (fAUC/MIC) が臨床効果と相関すると報告されており、そのターゲット値は *S. pneumoniae* では25～35、グラム陰性菌では100～125とされている<sup>6)~8)</sup>。耐性菌出現抑制の指標となる PK-PD パラメータおよびターゲット値は明らかではないが、*S. pneumoniae* では  $C_{max}/MIC$  が5以上、*Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae* および *Escherichia coli* では  $C_{max}/MIC$  が8を上回る場合、耐性菌の出現が認められなかったとの報告がある<sup>9)10)</sup>。また、耐性菌出現抑制の指標として mutant prevention concentration (MPC) が提唱されている。MPC は耐性菌の出現を抑制する濃度であり、MPC 以上の濃度では耐性菌が出現し

ないとされている<sup>11)</sup>。MIC と MPC の間の濃度域である mutant selection window (MSW) では、薬剤耐性菌が選択され易いと考えられている<sup>11)</sup>。

今回、各種経口キノロン薬の *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対する抗菌活性および MPC を測定し、臨床での有効性および耐性菌出現の可能性について PK-PD 理論を用いて検討した。

## 材料と方法

### 1. 使用菌株

2016年～2017年に全国の医療機関で呼吸器感染症患者より分離、同定された *Haemophilus influenzae* 30株および *Moraxella catarrhalis* 30株を用いた。

### 2. 使用抗菌薬

Garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX), lascufloxacin (LSFX) を用いた。

### 3. 薬剤感受性測定

MIC の測定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の微量液体希釈法に準じて行った<sup>12)13)</sup>。薬剤感受性の比較として、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> を算出した。

### 4. MPC の測定

MPC の測定は、Blondeau ら<sup>14)</sup> の方法を参考に実施した。すなわち、35°C で一夜培養した平板上の菌体を、*H. influenzae* の場合は *Haemophilus test medium* (HTM) broth に、*M. catarrhalis* の場合は滅菌生理食塩液に懸濁し、10<sup>9</sup>～10<sup>11</sup> CFU/mL 相当の菌液を作製した。作製した菌液を各薬剤を含む測定培地に塗布し (10<sup>10</sup> CFU/plate 相当)、37°C で5日間培養した。測定培地として、*H. influenzae* には HTM agar を、*M. catarrhalis* には Mueller Hinton agar (MHA) を用いた。測定濃度範囲は、1/2～64 MIC とした。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。

## 結 果

### 1. 薬剤感受性

各種経口キノロン薬の2016年～2017年に分離された *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対する MIC を Table 1 および Table 2 に示す。

*H. influenzae* 30株に対する MIC<sub>90</sub> は、GRNX が 0.0156  $\mu\text{g/mL}$  で最も低く、次いで、LVFX の

**Table 1** *H. influenzae* に対する経口キノロン薬の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )														MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	$\leq 0.002$	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16		
GRNX		9	11	7	1	1								1	0.0078	0.0156
LVFX				20	9						1				0.0156	0.0313
LSFX				4	16	8	1						1		0.0313	0.0625

グレーで示す濃度は測定を実施しなかった

**Table 2** *M. catarrhalis* に対する経口キノロン薬の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
	$\leq 0.0039$	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8			
GRNX	3	22	3			1			1					0.0078	0.0156
LVFX			1	26	1				1		1			0.0313	0.0313
LSFX				2	23	3	1				1			0.0625	0.125

**Table 3** 経口キノロン薬の常用量単回投与時の PK-PD パラメータ

Antimicrobial agents	Dose (mg)	Dosing/day	非蛋白結合率 <sup>a)</sup> (%)	$f\text{AUC}_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$fC_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>	
						$f\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}_{90}$	$fC_{\text{max}}/\text{MIC}_{90}$	$f\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}_{90}$	$fC_{\text{max}}/\text{MIC}_{90}$
GRNX	400	1	20.5	15.4	1.71	990	110	990	110
LVFX	500	1	69.0	29.9	4.15	956	133	956	133
LSFX	75	1	26.0	1.72	0.158	27.6	2.53	13.8	1.27

各薬剤の  $\text{AUC}_{0-24}$  および  $C_{\text{max}}$  は, 引用文献 15, 16, 17 より引用した。

a) 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。LSFX は  $1 \mu\text{g/mL}$  のデータを採用した。

$f(\%) = 100 - \text{蛋白結合率}$

$0.0313 \mu\text{g/mL}$ , LSFX の  $0.0625 \mu\text{g/mL}$  であった。3 薬剤に対して感受性の低下した株が 1 株認められた。

*M. catarrhalis* 30 株に対する経口キノロン薬の MIC<sub>90</sub> は, GRNX が  $0.0156 \mu\text{g/mL}$  で最も低く, 次いで, LVFX の  $0.0313 \mu\text{g/mL}$ , LSFX の  $0.125 \mu\text{g/mL}$  であった。3 薬剤に対して感受性の低下した株が存在し, 1 株が CLSI の薬剤感受性基準<sup>13)</sup> では LVFX に非感性であった。

今回測定した MIC と各薬剤の常用量単回投与時の PK パラメータ<sup>15)~17)</sup> から算出した PK-PD パラメータを **Table 3** に示す。

*H. influenzae* における GRNX, LVFX および LSFX の  $f\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$  はそれぞれ, 990, 956 および 27.6 で, GRNX が最も大きい値を示した。また,  $fC_{\text{max}}/\text{MIC}$  は GRNX で 110, LVFX で 133, LSFX で 2.53 であり, LVFX が最も大きい値を示した。

*M. catarrhalis* における GRNX, LVFX および

LSFX の  $f\text{AUC}/\text{MIC}_{90}$  はそれぞれ, 990, 956 および 13.8 で, GRNX が最も大きい値を示した。また,  $fC_{\text{max}}/\text{MIC}$  は GRNX で 110, LVFX で 133, LSFX で 1.27 であり, LVFX が最も大きい値を示した。

## 2. MPC

MPC 測定は, GRNX, LVFX および LSFX の MIC がそれぞれの MIC<sub>90</sub> 値に該当する株 (*H. influenzae* 4 株, *M. catarrhalis* 2 株) について実施した。

*H. influenzae* 4 株に対する MPC は, いずれの株に対しても GRNX が最も低く, その値は  $0.0625 \sim 0.125 \mu\text{g/mL}$  であった。LVFX および LSFX の MPC は, いずれも  $0.125 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$  であった (**Table 4**)。 *M. catarrhalis* 2 株に対しては, GRNX の MPC が最も低く, いずれの株に対しても  $0.25 \mu\text{g/mL}$  であった。LVFX の MPC は  $2 \mu\text{g/mL}$  および  $>2 \mu\text{g/mL}$  であり, LSFX の MPC は  $1 \mu\text{g/mL}$  および  $2 \mu\text{g/mL}$  であった (**Table 5**)。

**Table 4** *H. influenzae* 4株に対する経口キノロン薬のMICおよびMPC

Strain No.	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			MPC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	GRNX	LVFX	LSFX	GRNX	LVFX	LSFX
H-1	0.0156	0.0313	0.0625	0.0625	0.125	0.25
H-2	0.0156	0.0313	0.0625	0.0625	0.125	0.25
H-3	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.125	0.25
H-4	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.125

**Table 5** *M. catarrhalis* 2株に対する経口キノロン薬のMICおよびMPC

Strain No.	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			MPC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	GRNX	LVFX	LSFX	GRNX	LVFX	LSFX
M-1	0.0156	0.0313	0.125	0.25	> 2	2
M-2	0.0156	0.0313	0.125	0.25	2	1

## 考 察

今回、2016年～2017年に分離された呼吸器感染症由来の*H. influenzae* および*M. catarrhalis* に対する各種経口キノロン薬の抗菌活性を測定し、感受性動向について調査するとともに、PK-PD理論を用いて臨床での有効性および耐性菌出現の可能性について検討した。

*H. influenzae* に対するGRNXおよびLVFXのMIC<sub>90</sub>は、2000年～2005年分離株（GRNXおよびLVFXのMIC<sub>90</sub>: 0.05  $\mu\text{g/mL}$  および0.025  $\mu\text{g/mL}$ ）<sup>18)</sup>と比較して上昇していなかった。*M. catarrhalis* に対するGRNXおよびLVFXのMIC<sub>90</sub>についても、2000年～2005年分離株（GRNXおよびLVFXのMIC<sub>90</sub>: 0.025  $\mu\text{g/mL}$  および0.05  $\mu\text{g/mL}$ ）<sup>18)</sup>と同程度であった。今回検討した2菌種については、キノロン薬に対する感受性は良好であり、経年変化は認められなかった。しかし、*H. influenzae* および*M. catarrhalis* のいずれにおいてもキノロン薬に対する感受性が低下した株が存在していたことから、引き続きキノロン薬に対する感受性動向を把握していく必要がある。

PK-PD理論に基づいた検討では、グラム陰性菌に対するキノロン薬の有効性のターゲット値はfAUC/MIC 100～125であるとされている<sup>7)</sup>。今回の結果では、*H. influenzae*, *M. catarrhalis* のいずれに対しても、GRNXおよびLVFXのfAUC/MIC<sub>90</sub>は125以上であり、ターゲット値を上回っていた。

一方、LSFXの*H. influenzae* および*M. catarrhalis* に対するfAUC/MIC<sub>90</sub>はそれぞれ27.6および13.8であり、10%以上の臨床分離株においてターゲット値に達していなかった。

また、Blaserらはグラム陰性菌を用いた検討においてfC<sub>max</sub>/MIC<sub>90</sub>が8を上回った場合、耐性菌の出現が認められなかったと報告している<sup>10)</sup>。今回の結果では、*H. influenzae* に対するGRNX, LVFXおよびLSFXのfC<sub>max</sub>/MIC<sub>90</sub>は、それぞれ110, 133および2.53であり、*M. catarrhalis* に対するGRNX, LVFXおよびLSFXのfC<sub>max</sub>/MIC<sub>90</sub>は、それぞれ110, 133および1.27であった。GRNXおよびLVFXの投与により*H. influenzae* および*M. catarrhalis* の耐性菌は出現しにくいと考えられるが、LSFXについては10%以上の臨床分離株に対してターゲット値に達していなかったことから、これら臨床分離株に対しては耐性化リスクを考慮する必要がある。

MICとMPCの間の濃度域であるMSWでは耐性菌が高率に選択されることが報告されており<sup>11)19)</sup>、血中濃度がMSWを推移する時間を短くすることが耐性菌の出現抑制に重要であり、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と考えられている。各種経口キノロン薬の投与時の耐性菌出現の可能性を検討するため、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とMSWを比較した（Figure 1）。GRNX 400 mg投与時の定常状態におけるフリー体血中濃度範囲は0.39  $\mu\text{g/}$

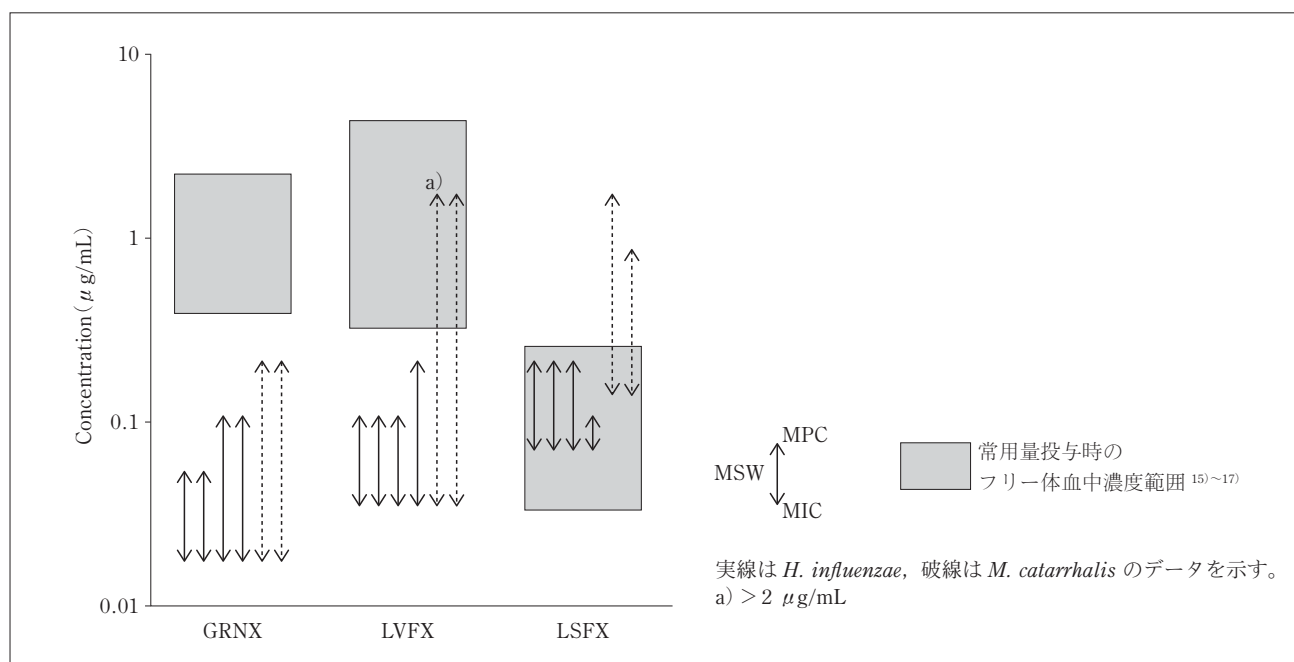


Figure 1 *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対する経口キノロン薬の MIC, MPC および MSW

mL  $\sim 2.27 \mu\text{g/mL}$  であり<sup>15)</sup>, 今回測定した *H. influenzae* 4 株および *M. catarrhalis* 2 株の MPC を上回っていることから, これらの株においては GRNX 投与では耐性菌は選択され難いと考えられる。LVFX 500 mg 投与時の定常状態におけるフリー体血中濃度範囲は  $0.32 \mu\text{g/mL} \sim 4.36 \mu\text{g/mL}$  であり<sup>16)</sup>, *H. influenzae* 4 株の MPC を上回っていたが, *M. catarrhalis* 2 株についてはフリー体血中濃度範囲が MSW と重なっており, 血中濃度が MSW を推移する時間帯があると考えられた。LSFX 75 mg 投与時の定常状態におけるフリー体血中濃度範囲は  $0.0338 \mu\text{g/mL} \sim 0.259 \mu\text{g/mL}$  であり<sup>17)</sup>, *H. influenzae* 4 株および *M. catarrhalis* 2 株の MSW と重なっており, これらの株に対しては LSFX のフリー体血中濃度は耐性菌出現抑制に十分な濃度に達していないことが示唆された。今回の検討では, MPC 測定は数株についての実施であり, 各薬剤による耐性菌選択の可能性を明らかにするためには, 株数を増加させた検討が望まれる。

今回, 各種経口キノロン薬の有効性および耐性菌出現について, 既報のターゲット値を指標として PK-PD 理論による検討を行ったが, 耐性菌出現と相関するパラメータやターゲット値は議論の残るところであり, また同系統の薬剤であってもターゲット値が異なる可能性がある。今後, より詳細な解析

を検討するために, これらの薬剤を用いた臨床研究に期待したい。

以上, 2016 年～2017 年に呼吸器感染症患者より分離された *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対して, GRNX をはじめとする各種経口キノロン薬は良好な抗菌活性を示した。しかし, PK-PD 理論を用いた検討において, 菌種と薬剤の組み合わせにより耐性菌出現の可能性が示唆されたことから, 引き続き感受性動向の検討が必要である。

#### 利益相反

著者 大西由美, 水永真吾は富士フィルム株式会社の社員である。著者 久田晴美, 福田淑子, 田中知暁, 神山朋子, 野村伸彦は富士フィルム富山化学株式会社の社員である。

#### 引用文献

- 1) Sakata H, Watanabe A, Iwata S, et al: Surveillance on susceptibility of strains isolated from pediatric infections. *J Infect Chemother.* 2019; **25**: 163-9.
- 2) 空野恵理子, 諸角美由紀, 生方公子, 他: PCV13 普及後の小児急性中耳炎に関する疫学的検討. *日本耳鼻咽喉科学会会報.* 2018; **121**: 887-98.
- 3) Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, et al: Nationwide surveillance of 6 otorhinolaryngological infectious diseases and antimicrobial susceptibility pattern in the isolated pathogens in Japan. *J Infect Chemother.* 2015; **21**: 483-91.
- 4) Brook I: The concept of indirect pathogenicity by  $\beta$ -

- lactamase production, especially in ear, nose and throat infection. *J Antimicrob Chemother.* 1989; **24** Suppl B: 63-72.
- 5) Yanagihara K, Matsumoto T, Tokimatsu I, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese society of chemotherapy, the Japanese association for infectious diseases, and the Japanese society for clinical microbiology in 2016: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2020; **26**: 873-81.
  - 6) Craig WA: Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 2001; **33** (Suppl 3): S233-7.
  - 7) Craig WA: The role of pharmacodynamics in effective treatment of community-acquired pathogens. *Advanced Studies in Medicine.* 2002; **2**: 126-34.
  - 8) Nightingale CH, Grant EM, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy.* 2000; **46** (Suppl 1): 6-14.
  - 9) 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.
  - 10) Blaser J, Stone BB, Groner MC, et al: Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; **31**: 1054-60.
  - 11) Drlica K: The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2003; **52**: 11-7.
  - 12) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. M07-A11 2018; 38.
  - 13) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria; approved guideline – second edition. M45-A2 2010; 30.
  - 14) Blondeau J, Zhao X, Hansen G, et al: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones with clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; **45**: 433-8.
  - 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.* 2007; **55** (S-1): 95-115.
  - 16) 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 ~ 1,000 mg の第I相臨床試験. *日本化学療法学会雑誌.* 2009; **57** (S-2): 1-11.
  - 17) 杏林製薬株式会社: ラスビック<sup>®</sup>錠 75 mg インタビューフォーム. 2020年7月作成 (第4版).
  - 18) 高畑正裕, 福田淑子, 二口直子, 他: Garenoxacin の *In vitro* 抗菌活性. *日本化学療法学会雑誌.* 2007; **55** (S-1): 1-20.
  - 19) Li X, Mariano N, Rahal JJ, Urban CM, et al: Quinolone-resistant *Haemophilus influenzae*: determination of mutant selection window for ciprofloxacin, garenoxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; **48**: 4460-2.
-