

소아에서의 Quinolone계 항생제 사용의 가능성

신 경 미 · 김 동 수

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Quinolone은 여타 항생제들과 달리 자연에서 추출한 것이 아닌 화학적으로 합성한 약제로써, 60년대 초에 말라리아 치료제인 chloroquine을 정제하는 과정에서 우연히 1,8-naphthyridine 구조를 지닌 nalidixic acid가 발견되어 그 역사가 시작되었다. 이후 oxolinic acid, cinoxacin 등이 개발되었으나 작용범위가 일부 그람음성균에만 국한되고 심장독성 등의 부작용, 신속한 내성발현 등의 단점들이 많았기 때문에 비노기계 감염증 정도에만 일부 사용되었을 뿐, 70년대 말까지는 거의 잊혀져 가는 항생제였는데, 80년대 들어 이 약제들의 구조에 fluorine (F)기와 piperazine 기를 붙임으로써 새로운 전기를 맞이하게 되었다. F기를 부착함으로써 그람음성균에서 양성균까지 작용범위를 넓히고 piperazine기를 붙임으로써 *Pseudomonas* 에 대해서도 항균작용을 가지게 되었으며, 구세대의 quinolone에 비해 체내 흡수율이 향상되고 부작용도 줄어들어 오늘날 적지 않은 비중으로 쓰임새가 많아졌다¹⁾. 그러나 1977년 Ingham²⁾ 등이 immature dog에서 cartilage toxicity를 보고한 이후 연골 독성 등의 우려 때문에 소아영역에서의 Quinolone의 사용은 제한되어 왔는데, 한편으로는 흔히 쓰이는 항생제에 모두 내성을 보이는 균주에 의한 감염이거나 일차 항생제 치료에 실패했을 경우 등 한정적인 상황에서 fluoroquinolone 제제가 쓰여 왔던 것이 사실이다. 우리나라에서도 각종 항생제에 대한 내성이 높아지고 있는 만큼 보

다 효과적인 감염질환의 치료를 위해 소아에서의 quinolone계 항생제 사용의 가능성을 알아보고자 한다.

1. Quinolone의 구조 및 성상

Quinolone은 4-quinolone nucleus라는 이중고리구조를 기본으로 하여 1번 위치에 nitrogen, 4번에 carbonyl group, 3번 탄소에 carboxyl group이 결합하고 있다(Fig. 1).

이런 이중고리 구조에는 여러 종류가 있는데 8번 지점에 탄소가 자리 잡은 quinoline, 질소가 차지하고 있는 naphthyridine, 1번과 2번에 질소가 있는 cinnoline, 1, 6, 8번에 질소가 있는 pyridopyrimidine 등이 있다. 이런 기본구조에 F(Fluoride)를 6번 탄소에 결합시키고, 7번 탄소에 piperazine 기를 붙임으로써 항생제의 적용범위를 넓힌 것이 fluoroquinolone(FQ) 제제들의 공통적인 구조이다¹⁾(Fig. 2). 특히 7번 지점에 붙는 화학물에 따라 그람 음성균에 대한 작용이 강해지는데, norfloxacin, enoxacin, ciprofloxacin은 7번 지점에 piperazinyl 기가 붙어있고, methyl-piperazinyl 기가 부착된 구조는 pefloxacin, ofloxacin, amifloxacin 등이 있다. 또한 sparfloxacin이나 ciprofloxacin은 1번 위치에 cyclopropyl 기가

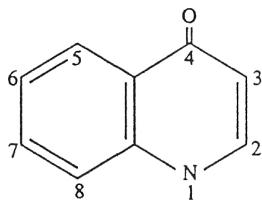


Fig. 1. Quinolone의 기본구조.

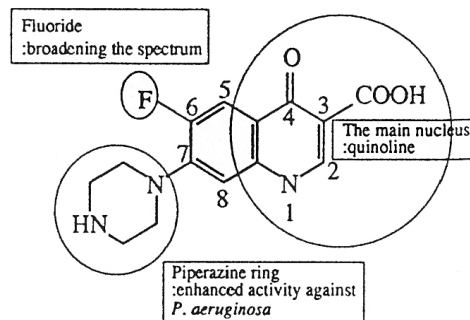


Fig. 2. Fluoroquinolone(FQ)의 구조에 따른 기능.

Table 1. Widely Used Fluoroquinolones Grouped According to the PEGa Classification³⁾

Class	특 징	예
I	Mainly active against G(-) pathogens, almost exclusively used for urinary tract infection	Norfloxacin
II	Broad indications for systemic use, but moderate activity against Gram(+) pathogens	Ciprofloxacin Ofloxacin
III	Improved activity against G(+) and 'atypical' pathogens, infections of the respiratory tract and others	Levofloxacin
IV	Improved activity against G(+) and 'atypical' pathogens, as well as anaerobes, infections of the respiratory tract and others	Moxifloxacin Gatifloxacin

*PEG : Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy

붙어있어, 이 구조도 항균작용을 증강시키는데 기여한다. Levofloxacin은 ofloxacin에서 1-isomer로 변형 시킨 것으로 기존의 ofloxacin보다 약 2배 정도 강한 항균력을 나타낸다. 1990년대 말까지 levofloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin 등 새로운 fluoroquinolone들이 많이 개발되었는데, 이 중 일부는 현재까지 널리 쓰이고 있으나(Table 1), 일부는 여러 가지 문제점으로 인해 사용이 중지된 상태이다(Table 2)³⁾.

2. 작용기전

Quinolone은 DNA gyrase (topoisomerase II)의 효소작용을 저해함으로써 DNA가 파괴되는 과정을 일으키게 한다. DNA gyrase는 두 쌍의 단위효소로 구성되어 있는데 각각 gyrase A 및 B라고 부르며 이 효소는 두 가닥의 DNA를 살짝 끊어주면서 꼬이게 함으로써 DNA 합성과정의 시작되는 여건을 조성해준다. 또 합성이 완료되면 기존 DNA 고리에 끼어있는 새로 만들어진 DNA 고리가 빠져나오도록 하고 나서, 기존 DNA 고리내의 끊어진 틈새를 다시 메워주는 역할을 한다. Quinolone은 gyrase에 직접 결합하여 억제하는 것은 아니고 DNA와 gyrase의 복합체에 결합하여 작용을 나타내는데, 즉 DNA 사슬이 끊어진 직후 gyrase와 DNA 복합체가 형성되고 다시 DNA 가닥이 이어지기 전까지의 과정을 억제하여 끊어진 DNA 가닥이 다시 이어지지 못하기 때문에 궁극적으로 세포의 괴사를 초래하는 것이다. 이와 같은 기전은 주로 그람 음성균의 억제에 관여하는 기전이다.

또 한가지 밝혀진 중요한 기전은 topoisomerase IV의 억제인데 이는 그람 양성균에서의 주된 공격

Table 2. Twelve Fluoroquinolones which are No Longer Used or Have Limited Significance due to Their Specific Toxicities³⁾

Fluoroquinolone	Year*	Major reason for limited significance or withdrawal
Enoxacin	1985	Inhibition of cytochrome p450
Pefloxacin	1985	Tendopathies, phototoxicity, etc.
Fleroxacin	1990	Phototoxicity, CNS effect
Sitafloxacin	1991	Phototoxicity
Temafloxacin [†]	1992	Hemolytic uremic syndrome
Lomefloxacin	1993	Phototoxicity
BAYv3118	1993	Phototoxicity
Sparfloxacin	1994	Phototoxicity, QT prolongation
Tosufloxacin	1996	Thrombocytopenia, nephritis
Trovafloxacin [†]	1999	Hepatotoxicity, CNS effects
Grepafloxacin [†]	1999	QT prolongation, arrhythmia, nausea
Clinafloxacin [†]	1999	Phototoxicity, hypoglycemia, inhibition of cytochrome p450

*Year of launch or year of decision (stop of development or market withdrawal) as far as known.

[†] Development discontinued or taken off the market shortly after launch.

목표이다. 그러나 이러한 topoisomerase 억제에 의한 DNA 증식의 저해 이외에도 규명되어야 할 작용기전이 더 있는 것으로 생각되고 있다.

3. 내성기전

세균의 quinolone에 대한 내성은 염색체내에 있

는 특정 유전자가 자발적으로 변이를 일으켜 topoisomerase를 변이시키거나 혹은 세포막을 통한 항생제의 투과를 저하시킴으로써 발현되는 것으로 알려져 있다. β -lactamase처럼 항생제를 직접 불활성화 시키는 효소를 사용하는 내성기전은 아직까지 알려진바 없다.

4. 임상 적응증

성인에서의 적응증은 매우 다양한데, 호흡기 질환을 비롯하여 비노기계감염증, 성 매개성 질환 중 임균성 질환, 소화기 및 복강내 감염증, 골 및 관절 감염증, 피부 및 연조직 감염증 등이 있고, 결핵 및 나병에서 이차 병용약제로도 쓰이고 있다.

5. 부작용 및 약물 상호작용

Fluoroquinolone의 구조를 이루는 각 부위들은 이 약제가 나타내는 부작용들과 직접적인 관련을 가진다. 1번과 7번에 결합하는 구조는 주로 theophylline과 상호작용을 하며 5번, 8번 지점은 광과민성 피

부발진과 연관을 가진다. 7번은 theophylline 이외에 NSAID, GABA와의 상호작용과도 관계가 있으며, 유전자 독성은 1, 5, 7, 8번이 관여한다. 2번은 주로 금속과 잘 결합하기 때문에 제산제나 우유, 철분제재를 동시투여하면 quinolone의 흡수가 저하된다(Fig. 3). 부작용의 빈도는 보고자마다 다르지만 3~15%까지 다양하게 나타나는데 그중 복용을 중지해야 하는 정도의 부작용은 1~2% 정도이다⁴⁾. 가장 흔한 것은 소화기계 부작용이고, 다음으로 경미한 신경계 부작용, 알레르기성 피부 발진 순이며 (Table 3), 드물지만 좀 더 심한 부작용으로는 간질 발작, 신장독성, 아나필락시스 등이 있으나 대개 약물 복용을 중지하면 회복되는 가역적 변화이다. 사실 성인에서 quinolone 제제는 거의 부작용이 생기지 않는 안전한 약제로, 복용하는데 별 문제가 없으며 부작용 때문에 복용을 중지해야 하는 경우는 매우 드물다. 소아에서 주로 생기는 관절부작용에 대해서는 뒤에서 언급하기로 한다.

소아에서의 Quinolone 제제의 사용

위에서 살펴본 바와 같이 1980년대 이후 개발된 새로운 quinolone, 즉 fluoroquinolone 제제들은 신속한 항균효과를 나타내고 pseudomonas, Gram-positive cocci, intracellular pathogen 등을 포함한 넓은 항균범위를 가지고 있다. 또한 소화기계에서의 흡수나 여러 조직으로의 침투력이나 세포내 확산의 우수성 등등 여러 가지 약물동력학적인 면에서도 장점을 가지고 있다⁴⁾. 그러나 동물실험결과 대부분의 juvenile animal에서 arthropathy의 부작용이 나타났기 때문에 소아에서의 사용은 제한되고 있는데,

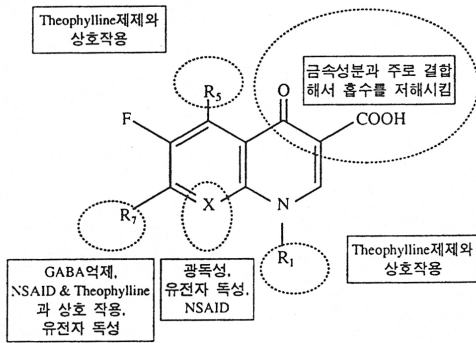


Fig. 3. Fluoroquinolone의 구조부위별 부작용 및 독성과의 관계.

Table 3. Quinolone 의 부작용¹⁾

장기별	부작용
소화기계	오심, 구토, 복통, 설사, 식욕부진
중추신경계	두통, 현훈, 수면장애, 정서변화, 정신이상, 경련, 간질
피부	발진, 소양감, 광독성, 출혈성 수포
간담도	간효소의 일시적 상승, 담도 울혈성 황달, 간염, 간부전
신장	요독증, 혈뇨, 간질성 신염, 신부전
근골격계	관절질환, 건초염, 건초파열
심혈관계	저혈압, 빈맥, QT 간격의 연장
기타	drug fever, 과민반응, 아나필락시스양 반응, 혈관염, 백혈구 감소, 호산구 증가

미국 FDA(Food and Drug Administration)는 1987년 성인에서의 ciprofloxacin의 사용은 승인하였지만 18세 미만 소아에서 quinolone 제제의 사용을 금하여 왔으며 임신부와 수유 중인 산모에게도 금기로 되어있는 상태이다. 그러나 미국 이외의 국가, 특히 영국⁵⁾ 등 유럽에서 그 장점 때문에 혹은 multi drug resistance로 인하여 다른 감수성 있는 항생제가 없을 때 등 몇몇 제한된 경우에 꾸준히 quinolone 제제가 사용되어 왔다.

1. 안전성

Quinolone 제제 사용시 articular cartilage나 epiphyseal growth plate에 영향을 주는 chondrotoxicity (quinolone induced arthropathy)가 나타날 수 있는데 동물 실험 결과에서는 rat(5%), rabbit, beagle puppy(25%) 등 현재까지 개발된 거의 모든 quinolone 제제에서 발생하는 것으로 알려져 있다³⁾. 그러나 이후 실제 소아에서 quinolone을 사용하고 나서 초음파와 MRI를 이용하여 연골독성에 대하여 조사한 바에 의하면 근골격계 부작용에 있어 다른 종류의 항생제를 쓴 군과 큰 차이가 없었다⁶⁾. 또한 Burkhardt⁷⁾ 등이 소아에서 fluoroquinolone 제제를 사용한 31개의 논문을 분석하여 7,000명 이상의 환자 data를 분석한 결과에 따르면, 단 1례를 제외하고는 근골격계 부작용의 빈도 자체가 매우 낮을 뿐 아니라 부작용이 나타난 경우에도 가역적인 관절통(arthralgia) 정도만 생겼을 뿐 arthritis의 증거는 없었고, quinolone 복용을 중단한 후에는 후유증 없이 좋아진다는 사실을 보여 주었다. Arthritis가 생긴 1례⁸⁾에서도 일차 변화가 생겼을 당시 방사선 검사를 시행하지 않아 pefloxacin 치료 이외의 다른 원인을 완전히 배제하지 못하였다. 이런 결과들을 종합해 볼 때 실제 사람에서 사용할 때는 immature animal에서 만큼 연골독성의 부작용이 많이 생긴다고 보기는 힘들지만, 한가지 잊지 말아야 할 사실은 이러한 연골독성이 각각의 quinolone 제제마다 다르게 나타난다는 점이다(class effect)³⁾. 예를 들어 ciprofloxacin의 경우 생체이용률이 낮고 반감기가 짧아 전신적인 효과가 적은 반면 pefloxacin은 이보다 5~10배 높은 전신적인 영향을 끼치므로 이것이 높은 연골독성과 연관되어 있을 것으로 생각되

며⁹⁾, 따라서 한가지 제제에서의 임상결과를 모든 quinolone제제에 적용시키기는 힘들다¹⁰⁾.

2. 약물동력학 및 용량

대부분의 fluoroquinolone은 소화기에서 빠르게 흡수되기 때문에 정맥뿐 아니라 경구용으로도 투여할 수 있다는 점이 큰 장점이다. 생체이용률은 norfloxacin이 10~30%인 반면 ofloxacin은 80~90% 정도로 차이가 크며⁷⁾ norfloxacin을 제외한 모든 new quinolone 제제들은 치료 용량에서 CSF를 포함한 조직과 cell 내로의 침투능력이 매우 우수하다. Quinolone 제제의 소아에서 약물동력학에 대한 연구는 많이 이루어져 있지 못하지만 cystic fibrosis에서의 경험을 보면 어린 소아에는 청소년기나 성인보다 clearance가 더 증가하는 것으로 보인다. 따라서 14~28 kg 정도 몸무게가 나가더라도 소아 환자에서는 더 많은 용량을 필요로 할 수도 있다.

배설은 주로 소변으로 이루어지나 일부는 담즙을 통해 배설되고 장간순환을 하기도 한다. 현재 추천되는 소아에서의 사용량은 다음과 같다⁴⁾(Table 4).

3. 적응증

Raeburn¹¹⁾ 등이 cystic fibrosis 환자에서 사용하여 효과를 보고한 이후 multi drug resistant pseudomonas에 의한, 임상적으로 매우 심하거나 급격히 악화된 폐렴 환자에서 quinolone 제제를 사용하여 효과를 보고한 바 있다^{6, 12)}.

Cystic fibrosis와 함께 많이 연구된 것이 neutropenic cancer 환자에서 발열이 있을 때 예방적 항생

Table 4. Current Dosage Recommendations⁴⁾

Drug	Route [†]	Dose (mg/kg)	No. of doses/Day	Max. daily dose(mg)
Ciprofloxacin	PO	15~20	2	1,500
	IV	10~15	2	800
Ofloxacin	PO	7.5	2	800
	IV	5	2	600
Norfloxacin [†]	PO	10~15	2	800

* Majority of pediatric experience in patients with cystic fibrosis

† Majority of pediatric experience in urinary tract infection

[†]PO, by mouth; IV, intravenously

제로 사용한 경우이다^{13, 14)}. 호중구 감소증이 있을 때는 장내 그람음성균이 혈류로 침입하여 균혈증 내지 패혈증으로 진행되는 경우가 있어 장내 혐기성세균은 보존하면서 그람 음성균만 선택적으로 살균하는 gut decontamination을 예방적으로 시행하게 되는데 quinolone 제제는 그람 음성균에 대한 항균력은 강한 반면 혐기성균에 대한 살균력이 낮아 그 조건을 잘 충족시킨다고 할 수 있다¹⁾. Fleifeld 등¹⁴⁾은 “Low risk” febrile neutropenic cancer 환자에서 oral ciprofloxacin 등 fluoroquinolone을 경험적 항생제로 외래에서 사용한 결과, 입원하여 정맥 항생제를 사용하였을 때와 비슷한 예후를 보임을 보고하였다. 그러나 이 경우 반드시 “low risk” group을 선택하여야 하는데 그 기준은 neutropenia의 예상기간이 10일 이내이면서 안정적인 hemodynamic 상태일 때, 임상적으로 폐렴이 있거나 소화기계 증상 등이 동반되지 않은 상태일 때 등이다. 미개발국가에서의 세균성장염이나 장티푸스(Typhoid fever)에서도 quinolone이 쓰이고 있으며^{15, 16)} Leibovits 등¹⁷⁾은 salmonella, shigella 등 bacteria에 의한 diarrhea 환자에서 ceftriaxone IM과 경구용 ciprofloxacin을 비교하여 효과 및 부작용 면에서 차이가 없음을 보고한 바 있다. 또한 complicated 요로감염과¹⁸⁾ 만성 중이염¹⁹⁾에서도 효과적인 사용이 보고되어 있는 상태이다. 한편 미국에서는 소아에서의 quinolone 제제 사용이 FDA 승인을 받지 못하고 있지만 9.11 사태 이후 탄저병의 발생과 함께 생물학적 테러의 위험성이 증가함에 따라 탄저병의 예방과 치료에 한해서는 ciprofloxacin 10~15 mg/kg을 매 12시간 마다(최대 1.0 g/d)로 60일간(IV 또는 경구) 투여하는 것이 일차 선택약제로 추천되고 있다^{20, 21)}.

4. 앞으로 사용 가능한 적응증

앞으로의 quinolone 제제의 발전에 관한 연구는 ① 더 강력한 약효를 가지면서 ② 내성을 줄이고 ③ CSF 혹은 CNS로의 침투를 증가시키며 ④ 환자의 tolerability는 향상시키는 방향으로 진행되고 있다. 이러한 new quinolone 중 효과적인 CSF 침투력과 함께 3개월 이상 소아에 bacterial meningitis를 일으키는 흔한 균주인 β-lactam resistant S. pneumonia에 대하여 우수한 항균력을 보이는 제제들이

소아영역에서의 주된 관심분야라고 할 수 있겠다⁴⁾. 또한 새로운 fluoroquinolone 제제들은 MRSA (Methicillin resistant S. aureus)를 포함한 staphylococci와 multidrug resistant pneumococci를 포함한 streptococci, 그리고 mycoplasma와 chlamydia 등에 대한 항균력까지도 가지고 있는 것으로 되어있어 앞으로 이러한 균주들에 의한 감염에서도 사용을 고려해볼 수 있을 것이다.

현재 개발된 새로운 quinolone 제제 중 garenoxacin(BMS-284756)이 동물실험결과 연골독성을 매우 적게 일으키는 것으로 나타나 앞으로 소아영역에서의 사용 가능성을 밝게 해주고 있다^{22, 23)}.

결 론

현재까지 연구결과를 토대로 볼 때 fluoroquinolone 제제는 안전성과 효능 두 가지 면에서 모두 뛰어나 소아영역에서도 적응증이 되는 환자에서는 치료제로 고려되어야 하겠지만, 동물실험에서 나타난 연골독성의 부작용 때문에 몇몇 경우에 한해 제한적으로 사용되어야겠고, 만일 더 안전하고 효과적인 대체 약물이 있다면 quinolone을 일차선택약제로 사용해서는 안 될 것으로 생각된다. 현재 적용 가능하다고 생각되는 적응증으로는 ① cystic fibrosis 환자에서 bronchopulmonary exacerbation ② 호중구 감소증(면역결핍)을 동반한 종양환자 ③ complicated 요로감염 ④ 세균성 장염 ⑤ 탄저병의 예방과 치료 등이다²⁴⁾.

참 고 문 헌

- 1) 대한감염학회. 항생제의 길잡이. 2판. 광문출판사. 2000:160-75.
- 2) Ingham B, Brentnall DW, Dale EA, McFadzean JA. Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone 3-carboxylic acids. Toxicol Lett. 1977;1:21-6.
- 3) Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. Toxicology letters 2002;127: 269-77.
- 4) Schaad UB. Pediatric use of quinolones. Pediatr Infect Dis J 1999;18(5):469-70.

- 5) Redmond AO. Risk-benefit experience of ciprofloxacin use in pediatric patients in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:147-9.
- 6) Richard DA, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, Hampel BJ, Sommerauer B, Shaad UB. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of antipseudomonas efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:572-8.
- 7) Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997;25:1196-204.
- 8) Chevalier X, Albengres E, Voisin MC, Tillement JP, Larget-Piet B. A case of destructive polyarthropathy in a 17-year-old youth following pefloxacin treatment. *Drug saf* 1992;7:310-4.
- 9) Schaefer HG, Stass H, Wedgwood J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:29-34.
- 10) Stalmann R, Lode H. Safety of quinolones. (Letter) *Lancet* 1998;352:1313.
- 11) Raeburn JA, Govan JRW, McCrea WM. Ciprofloxacin therapy in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1987;29:295-6.
- 12) Schaad UB, Wedgwood J, Ruedeberg A, Kramer R, Hampel B. Ciprofloxacin as antipseudomonal treat in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:106-11.
- 13) Patrick CC. Use of fluoroquinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:135-9.
- 14) Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:140-6.
- 15) Green S. Use of ciprofloxacin in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:150-9.
- 16) Bethell DB, Day NPJ, Dung NM. Pharmacokinetics of oral and intravenous ofloxacin in children with multidrug-resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2167-72.
- 17) Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, Press J, Yagupsky P, Reinhart H. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1060-7.
- 18) Fujii R. The use of norfloxacin in children in Japan. In: Adam D, Rubio TT, eds. *The use of new quinolones in pediatric medicine*. Munich: Futuramed Publishers, 1992;219-30.
- 19) Lang R. Oral ciprofloxacin in the management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children: preliminary experience in 21 children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:925-9.
- 20) Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E. Anthrax as a Biological Weapon, 2002: Updated Recommendations for Management. *JAMA* 2002;287:2236-51.
- 21) Brook I. The prophylaxis and treatment of anthrax. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:320-5
- 22) Kappel EM, Shakibaei M, Bello A, Stahlmann R. Effects of the Des-F(6)-quinolone garenoxacin(BMS-284756), in comparison to those of ciprofloxacin and ofloxacin, on joint cartilage in immature rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3320-2.
- 23) Nagai A, Miyazaki M, Morita T, Furubo S, Kizawa K, Fukumoto H, Sanzen T, Hayakawa H, Kawamura Y. Comparative articular toxicity of garenoxacin, a novel quinolone antimicrobial agent, in juvenile beagle dogs. *J Toxicol Sci* 2002;27:219-28.
- 24) Gendrel D, Moulin F. Fluoroquinolones in paediatrics. *Paediatr Drugs* 2001;3(5):365-77.