

## Sparfloxacin (SPFX) の基礎的、臨床的検討

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部\*

富沢磨須美

札幌社会保険総合病院内科

中山一朗

JR 札幌病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

Sparfloxacin (SPFX) は新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である。臨床分離の 7 菌種 209 株について、 $10^6$  cells/ml で MIC を測定した。MIC<sub>90</sub> は、*Staphylococcus aureus* 3.13  $\mu$ g/ml, *Escherichia coli* 0.09  $\mu$ g/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.19  $\mu$ g/ml, *Proteus mirabilis* 0.19  $\mu$ g/ml, *Morganella morganii* 0.39  $\mu$ g/ml, *Serratia marcescens* 25  $\mu$ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 1.56  $\mu$ g/ml であった。ほとんどの菌種で同系統の norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPF), tosufloxacin (TFLX), lomefloxacin (LFLX) より強い抗菌力を示した。

健康成人男子 6 名に、空腹時に本剤 200 mg を経口投与し、血中濃度と尿中排泄を bioassay と HPLC の両測定法で検討した。T<sub>max</sub> は 4.7 時間、C<sub>max</sub> は 0.65  $\mu$ g/ml、T<sub>1/2</sub> は 18.2~19.2 時間、尿中排泄率は 72 時間までで 11.4~12.3% であった。

18 例の内科領域感染症の患者（慢性気管支炎 9 例、急性気管支炎 5 例、急性扁桃腺炎 4 例）に、本剤 1 日 200~300 mg を 2 分割経口投与し、臨床効果の検討を行った。有効率は 94% であった。細菌学的効果は菌検出の 15 例全例で菌消失をみた。副作用、臨床検査値異常は認められなかった。本剤の優れた有効性、安全性が確認された。

Key words : Sparfloxacin (SPFX), 抗菌力, 体内動態, 内科領域感染症

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬㈱で開発されたピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤である。

本剤の化学名は 5-amino-1-cyclopropyl-7-(cis-3, 5-dimethyl-1-piperazinyl)-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid で、オキソキノリン骨格の 5 位にアミノ基を、6 位と 8 位にフッ素を、7 位に 3,5-ジメチルピペラジニル基を有することが特徴の新しい化合物である。

本剤は肺炎球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌、緑膿菌、セラチア、ブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌、嫌気性菌、レジオネラ、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌ならびに非定型抗酸菌などに広く抗菌作用を示す。抗菌力は同系統の中では最も強

い部類に属し、とくに従来この系統の薬剤には低感受性であった肺炎球菌、マイコプラズマ及びクラミジアなどに対しても強い抗菌力を有している。本剤の経口投与時の消化管からの吸収は良好で、脳などの一部の組織を除いて全身に血中濃度以上の濃度が移行する。血中半減期は約 16 時間と既存の同系統薬剤と比較して一番長い。抗菌活性の主体は未変化体であるが、一部はグルクロン酸抱合体などに代謝される。吸収された薬剤は尿中及び胆汁中から排泄される<sup>1)</sup>。今回、SPFX について、抗菌力、体内動態、臨床成績の検討を行ったので報告する。

\*〒060 札幌市北区北 12 条西 5 丁目

## I. 方 法

## 1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部において、臨床材料より分離した *Staphylococcus aureus* 54 株, *Escherichia coli* 27 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Proteus mirabilis* 20 株, *Morganella morganii* 27 株, *Serratia marcescens* 27 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株の 7 菌種 209 株について、日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量  $10^6$  cells/ml で MIC を測定した。比較薬剤として、norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosofloxacin (TFLX), lomefloxacin (LFLX) についても同様の測定を行った。

## 2. 体内動態

6 名の健康成人男子 volunteer (年齢 20~22 歳, 身長 170~183 cm, 平均 175 cm, 体重 58~70 kg, 平均 65 kg) に SPFX 200 mg を空腹時経口投与し、血中濃度及び尿中排泄を検討した。採血は投与前, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間に行い、採尿は 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24, 24~48, 48~72 時間で行った。試料は採取後速やかに  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結し、分析時まで保存した。薬剤濃度測定は 2 通りの方法にて測定した。1 つは bioassay 法にて、検定菌として *E. coli* Kp 株を用いる薄層平板法で行った。測定培地は Heart infusion 寒天培地 (Difco) を用いた。標準曲線はブール血清と pH 7.0 リン酸緩衝液で作製し、それぞれ血清及び尿中濃度を測定した。尿はこの緩衝液で 10 倍以上に希釈して用いた。また、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法にも測定した。なお、測定は大日本製薬(株)総合研究所に依頼した。測定条件は固定相として YMCA-312, 移動相として血清は 5% 酢酸- $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_3\text{OH}$  (70:15:15), 尿は 5% 酢酸 (A) と  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_3\text{OH}$  (1:1, B) を用い、流速 1.5 ml/min で次の条件下で直線グラジュエントした: 0-1 min; A-B (90:10), 1-10 min; A-B (90:10) から A-B (60:40), 10-13 min; A-B (60:40) から A-B (30:70), 13-16 min; A-B (30:70) から A-B (90:10), 検出は 364 nm で行った。測定成績より、lag time のある one compartment open model を用いて、薬動学的パラメーターを算出した。ただし、血清中濃度曲線下面積 (AUC) については台形法にも算出した。なお、本試験は 1990 年 7 月に実施した。

## 3. 臨床成績

1989 年 3 月より 10 月までに受診した内科領域感染症患者 18 例について、全例口頭で同意を得て、SPFX の

臨床効果の検討を行った。症例は慢性気管支炎 9 例、急性気管支炎 5 例、急性扁桃腺炎 4 例であった。SPFX の投与方法は 1 日 200~300 mg を 2 分割経口投与で行い、投与期間は原則として 7~14 日間とした。

効果判定は細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は感染病巣由来の検体より検出された菌の消長で、消失 (eradicated), 菌減少 (decreased), 菌交代 (replaced), 菌不変 (persisted) に分けて判定した。臨床材料は喀痰または咽頭スワブを用いた。なお、投与前の検査で正常細菌叢 (NF) の時は、その効果は不明 (unknown) とした。また、治療中に喀痰が消失し、検査ができないものも菌消失とした。臨床効果は、臨床症状の経過と細菌学的効果を併せた総合効果で判定し、著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階とした。

本剤使用中の副作用については、臨床経過を詳細に観察し、薬剤によると思われる随伴症状を見落とさないようにした。また、投与前後における血液検査 (赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球数, 好酸球, 血小板数), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能検査 (BUN, クレアチニン) などの検査を行い、薬剤による影響の有無を調べた。

## II. 結 果

## 1. 抗菌力

各種細菌に対する各薬剤の MIC range,  $\text{MIC}_{50}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  を Table 1 に示した。

Range では *E. coli* 0.09  $\mu\text{g/ml}$  以下, *P. mirabilis* 0.19  $\mu\text{g/ml}$  以下, *M. morganii* 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下, *K. pneumoniae* 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下と良く, *S. aureus* 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下であり, *P. aeruginosa* 0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$  と *S. marcescens* 0.19~25  $\mu\text{g/ml}$  は若干拡大していた。

$\text{MIC}_{50}$  では, *E. coli*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* は 0.09  $\mu\text{g/ml}$  であり, range からみてもすべての株に極めて良い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* と *S. marcescens* はそれぞれ 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と良い抗菌力を示した。

$\text{MIC}_{90}$  では, *E. coli* は 0.09  $\mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis* と *K. pneumoniae* は 0.19  $\mu\text{g/ml}$ , *M. morganii* は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であり極めて良い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり, 良い抗菌力を示した。*S. aureus* は 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *S. marcescens* は 25  $\mu\text{g/ml}$  と若干 MIC が高かった。対照薬剤と比べて *S. marcescens* に関して多少 MIC が高かった以外は,

Table 1. Antibacterial activity of sparfloxacin and other antibiotics against clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			range	50%	90%
<i>S. aureus</i>	54	sparfloxacin	0.09~6.25	0.09	3.13
		norfloxacin	0.19~25	0.78	3.13
		enoxacin	0.39~25	0.78	6.25
		ofloxacin	0.19~3.13	0.39	3.13
		ciprofloxacin	0.19~12.5	0.78	6.25
		tosufloxacin	0.09~3.13	0.09	0.78
		lomefloxacin	0.39~25	0.78	3.13
<i>E. coli</i>	27	sparfloxacin	0.09	0.09	0.09
		norfloxacin	0.09~1.56	0.19	0.78
		enoxacin	0.09~1.56	0.19	0.78
		ofloxacin	0.09~0.78	0.09	0.78
		ciprofloxacin	0.09~1.56	0.09	0.78
		tosufloxacin	0.09~1.56	0.09	0.78
		lomefloxacin	0.09~1.56	0.19	1.56
<i>K. pneumoniae</i>	27	sparfloxacin	0.09~1.56	0.09	0.19
		norfloxacin	0.09~0.39	0.19	0.39
		enoxacin	0.09~1.56	0.39	1.56
		ofloxacin	0.09~0.19	0.09	0.19
		ciprofloxacin	0.09~0.78	0.09	0.78
		tosufloxacin	0.09~0.19	0.09	0.19
		lomefloxacin	0.09~1.56	0.39	1.56
<i>P. mirabilis</i>	20	sparfloxacin	0.09~0.19	0.09	0.19
		norfloxacin	0.09~0.19	0.09	0.19
		enoxacin	0.19~0.39	0.39	0.39
		ofloxacin	0.09~0.19	0.09	0.19
		ciprofloxacin	0.09~0.19	0.09	0.19
		tosufloxacin	0.09~0.19	0.09	0.19
		lomefloxacin	0.19~0.78	0.19	0.78
<i>M. morgani</i>	27	sparfloxacin	0.09~0.78	0.09	0.39
		norfloxacin	0.09~0.39	0.19	0.39
		enoxacin	0.09~1.56	0.39	1.56
		ofloxacin	0.09~0.19	0.09	0.19
		ciprofloxacin	0.09~0.19	0.09	0.19
		tosufloxacin	0.09~0.19	0.09	0.19
		lomefloxacin	0.09~0.78	0.19	0.78
<i>S. marcescens</i>	27	sparfloxacin	0.19~25	1.56	25
		norfloxacin	0.78~12.5	3.13	12.5
		enoxacin	0.39~25	6.25	25
		ofloxacin	0.19~6.25	0.39	3.13
		ciprofloxacin	0.09~12.5	0.19	3.13
		tosufloxacin	0.09~3.13	0.39	3.13
		lomefloxacin	0.09~12.5	0.39	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	27	sparfloxacin	0.39~3.13	0.78	1.56
		norfloxacin	1.56~25	3.13	12.5
		enoxacin	0.78~25	3.13	6.25
		ofloxacin	0.39~3.13	0.78	3.13
		ciprofloxacin	0.19~3.13	0.19	1.56
		tosufloxacin	0.19~1.56	0.39	1.56
		lomefloxacin	1.56~12.5	3.13	12.5

Table 2. Serum concentration of sparfloxacin in 6 healthy volunteers after an oral administration of 200 mg

Case	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )											
				0	1	2	3	4	6	8	12	24	48	72h	
A	22	170	70	-	0.10	0.19	0.41	0.72	0.73	0.63	0.47	0.29	0.13	0.06	
				-	0.105	0.195	0.426	0.732	0.748	0.634	0.471	0.289	0.116	0.053	
B	21	175	69	-	0.13	0.21	0.47	0.85	0.59	0.51	0.41	0.30	0.11	0.05	
				-	0.113	0.268	0.505	0.851	0.600	0.514	0.421	0.246	0.102	0.035	
C	21	176	65	-	0.13	0.20	0.43	0.81	0.54	0.52	0.37	0.27	0.10	0.04	
				-	0.141	0.246	0.455	0.596	0.547	0.495	0.397	0.229	0.087	0.035	
D	22	183	67	-	0.24	0.30	0.37	0.47	0.42	0.40	0.35	0.29	0.11	0.06	
				-	0.271	0.312	0.397	0.447	0.442	0.403	0.375	0.249	0.109	0.050	
E	20	174	58	-	0.27	0.32	0.74	0.86	0.81	0.69	0.56	0.34	0.14	0.07	
				-	0.272	0.353	0.703	0.943	0.800	0.674	0.585	0.326	0.136	0.069	
F	20	170	70	-	0.11	0.26	0.40	0.49	0.56	0.50	0.45	0.25	0.12	0.05	
				-	0.121	0.242	0.403	0.499	0.536	0.516	0.451	0.271	0.114	0.052	
Mean	21	175	65	-	0.16	0.25	0.47	0.63	0.61	0.54	0.44	0.29	0.12	0.06	
				-	0.07	0.06	0.14	0.15	0.14	0.10	0.08	0.03	0.01	0.01	
S. D.	1	5	5	-	0.174	0.269	0.482	0.645	0.612	0.539	0.450	0.268	0.111	0.049	
				-	0.077	0.056	0.115	0.179	0.136	0.099	0.075	0.035	0.016	0.013	

bioassay  
-----  
HPLC

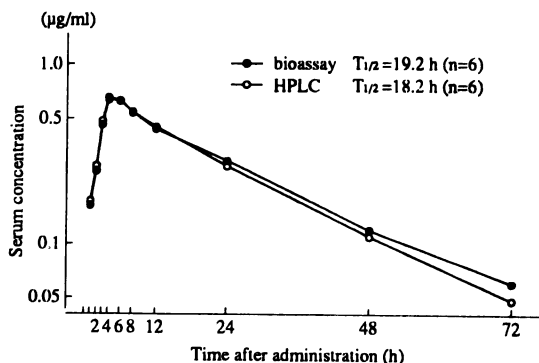


Fig. 1. Mean serum concentration of sparfloxacin after single 200 mg administration in 6 healthy volunteers

ほぼ同等あるいはそれ以上の抗菌力であった。

## 2. 体内動態

SPFX 200 mg を空腹時経口投与したときの血中濃度

の成績を Table 2 に示した。6名の平均値では、bioassay, HPLC 法とも投与後 4 時間にピークを認め、それぞれ  $0.63 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.645 \mu\text{g/ml}$  で、以後漸減し、それぞれ 12 時間で  $0.44 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.450 \mu\text{g/ml}$ , 24 時間で  $0.29 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.268 \mu\text{g/ml}$ , 48 時間で  $0.12 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.111 \mu\text{g/ml}$ , 72 時間で  $0.06 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.049 \mu\text{g/ml}$  と血中濃度の持続が認められた。個々の症例では、濃度の推移に若干のバラツキがあったが、ピーク値は 4~6 時間にみられ、bioassay, HPLC 法それぞれ最高  $0.86 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.943 \mu\text{g/ml}$  であった。この両測定法による血中濃度の平均値の比較を Fig. 1 に示した。ピーク値までの推移は HPLC 法が、その後は bioassay 法が若干高いものの、ほとんど同じ経過を示し、両測定法の各測定値には差はほとんど認められなかった。

この結果により、lag time のある one compartment open model を用い、評価関数は残差 2 乗和を用いて算出した薬動学的パラメーターを Table 3 に示した。Bioassay, HPLC 法で、それぞれ  $T_{0.5}$  は 4.7 時間、

Table 3. Pharmacokinetic parameters of sparfloxacin

Case	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-72}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
A	0.73	6.0	18.8	17.95	19.47
	0.748	6.0	17.6	17.61	18.85
B	0.65	4.0	18.5	16.42	17.70
	0.651	4.0	16.4	15.29	16.12
C	0.61	4.0	17.5	15.02	16.01
	0.596	4.0	16.6	14.12	14.91
D	0.47	4.0	22.8	15.04	16.96
	0.447	4.0	20.9	14.44	15.95
E	0.86	4.0	18.6	21.11	22.81
	0.943	4.0	18.2	21.00	22.61
F	0.56	6.0	19.1	15.71	17.07
	0.536	6.0	19.2	15.98	17.37
Mean	0.65	4.7	19.2	16.88	18.34
	0.14	1.0	1.8	2.34	2.47
S. D.	0.654	4.7	18.2	16.41	17.64
	0.175	1.0	1.7	2.57	2.79

bioassay  
HPLC

$C_{max}$  は 0.65  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{1/2}$  は 19.2 時間, 18.2 時間,  $AUC_{0-72}$  は 16.88  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , 16.41  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  は 18.34  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , 17.64  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であった。

尿中排泄の成績を Table 4 に示した。尿中濃度は 6 時間をピークとして、12 時間までは bioassay, HPLC 法それぞれ 4.36~15.97  $\mu\text{g/ml}$ , 4.81~15.17  $\mu\text{g/ml}$  の範囲で推移し、また、48 時間まで比較的濃度変動の少ない排泄が続いた。さらに、48~72 時間までも bioassay, HPLC 法それぞれ 1.29, 2.16  $\mu\text{g/ml}$  のわずかな排泄が続いた。72 時間までの排泄率は bioassay, HPLC 法それぞれ 10.11~13.74%, 10.38~15.15% で、平均 11.43%, 12.34% であった。この両測定法による尿中濃度と排泄率の比較を Fig. 2 に示した。尿中濃度について、HPLC 法でグルクロン酸抱合体を合わせて測定を行い、その成績を Table 5 に示した。抱合体は未変化体と比較し、2~3 倍の濃度を示し、その排泄は 6 例の平均で 31.94% であった。

### 3. 臨床成績

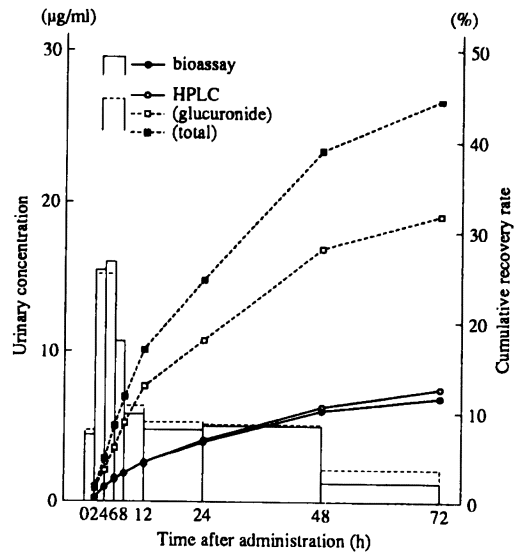


Fig. 2. Mean urinary recovery rate and concentration of sparfloxacin and its glucuronide after single 200 mg administration in 6 healthy volunteers

Table 4. Urinary excretion of sparfloxacin in healthy volunteers after an oral administration of 200 mg

Case	Item	Collection time (h)								
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	24~48	48~72	0~72
A	urine volume (ml)	280	470	165	185	350	585	2,000	1,300	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	*2.08 2.42	4.40 4.84	12.50 12.83	8.10 9.15	8.60 8.53	6.30 6.22	3.10 3.19	0.83 1.99	
	recovery (mg)	0.58 0.68	2.07 2.27	2.06 2.12	1.50 1.69	3.01 2.99	3.69 3.64	6.20 6.38	1.08 2.59	20.19 (10.11%) 22.36 (11.17%)
B	urine volume (ml)	90	95	80	95	240	1,205	1,900	1,500	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	3.53 3.42	14.20 15.54	16.80 15.52	12.80 14.23	9.10 9.39	3.60 3.75	4.10 3.77	1.25 1.64	
	recovery (mg)	0.32 0.31	1.35 1.48	1.34 1.24	1.22 1.35	2.18 2.25	4.34 4.52	7.79 7.16	1.88 2.46	20.42 (10.21%) 20.77 (10.38%)
C	urine volume (ml)	240	90	70	75	615	1,325	1,200	1,325	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	2.42 2.51	34.80 34.44	23.20 21.53	17.70 16.22	3.60 3.66	5.40 4.19	6.50 6.53	1.38 2.03	
	recovery (mg)	0.58 0.60	3.13 3.10	1.62 1.51	1.33 1.22	2.21 2.25	7.16 5.55	7.80 7.84	1.83 2.69	25.66 (12.83%) 24.76 (12.38%)
D	urine volume (ml)	180	180	85	205	835	1,340	1,750	1,875	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	5.82 5.88	10.40 9.27	12.60 12.76	6.30 5.87	3.50 3.57	2.90 3.45	3.60 3.61	1.22 1.32	
	recovery (mg)	1.05 1.06	1.87 1.67	1.07 1.08	1.29 1.20	2.92 2.98	3.89 4.62	6.30 6.32	2.29 2.48	20.68 (10.34%) 21.41 (10.70%)
E	urine volume (ml)	125	125	125	275	665	880	2,050	1,850	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	9.80 12.37	23.80 22.60	19.50 18.72	7.70 7.88	4.70 5.78	5.40 6.46	3.80 3.80	1.63 2.22	
	recovery (mg)	1.23 1.55	2.98 2.83	2.44 2.34	2.12 2.17	3.13 3.84	4.75 5.68	7.80 7.79	3.02 4.11	27.47 (13.74%) 30.31 (15.15%)
F	urine volume (ml)	325	385	120	145	380	515	1,300	1,000	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	2.51 2.28	4.52 4.31	11.20 9.64	10.70 10.23	5.40 7.26	5.10 7.51	8.60 10.05	1.43 3.78	
	recovery (mg)	0.82 0.74	1.74 1.66	1.34 1.16	1.55 1.48	2.05 2.76	2.63 3.87	11.18 13.07	1.43 3.78	22.74 (11.37%) 28.52 (14.26%)
Mean	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) S. D.	4.36	15.35	15.97	10.55	5.82	4.78	4.95	1.29	
		2.99	11.94	4.72	4.20	2.46	1.27	2.15	0.27	
		4.81 3.94	15.17 11.71	15.17 4.36	10.60 3.92	6.37 2.45	5.26 1.68	5.16 2.68	2.16 0.85	
	recovery (mg) S. D.	0.76	2.19	1.65	1.50	2.58	4.41	7.85	1.92	22.86 (11.43%)
		0.34	0.71	0.51	0.33	0.49	1.53	1.80	0.68	3.06
		0.82 0.43	2.17 0.68	1.58 0.53	1.52 0.37	2.85 0.59	4.65 0.84	8.09 2.52	3.02 0.73	24.69 (12.34%) 3.94
	recovery rate (%) S. D.	0.38	1.10	0.82	0.75	1.30	2.21	3.92	0.96	
		0.17	0.36	0.26	0.16	0.24	0.76	0.91	0.34	
		0.41 0.21	1.08 0.34	0.79 0.27	0.76 0.18	1.42 0.30	2.32 0.42	4.04 1.26	1.51 0.36	
	cumulative recovery rate (%) S. D.	0.38	1.48	2.31	3.06	4.35	6.56	10.48	11.43	
		0.17	0.45	0.64	0.77	0.94	1.35	1.36	1.54	
		0.41 0.21	1.49 0.46	2.28 0.68	3.04 0.87	4.46 1.06	6.79 1.30	10.83 1.61	12.34 1.96	

\* bioassay  
HPLC

Table 5. Urinary excretion of glucuronide of sparfloxacin in healthy volunteers after an oral administration of 200 mg

Case	Item	Collection time (h)								
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	24~48	48~72	0~72
A	urine volume (ml)	280	470	185	185	350	585	2,000	1,300	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	6.75	12.04	34.91	26.60	28.44	17.87	8.75	6.32	
	recovery (mg)	1.89	5.66	5.76	4.92	9.95	10.45	17.50	8.22	64.35 (32.18%)
B	urine volume (ml)	90	95	80	95	240	1,205	1,900	1,500	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	10.74	54.35	67.21	36.90	36.31	8.09	9.11	5.33	
	recovery (mg)	0.97	5.16	5.38	3.51	8.71	9.75	17.31	8.00	58.70 (29.40%)
C	urine volume (ml)	240	90	70	75	615	1,325	1,200	1,325	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	6.62	81.06	76.34	74.50	9.44	8.76	15.55	4.45	
	recovery (mg)	1.59	7.30	5.34	5.59	5.81	11.61	18.66	5.90	61.80 (30.90%)
D	urine volume (ml)	180	180	85	205	835	1,340	1,750	1,875	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	14.52	21.87	43.33	17.15	7.24	6.51	8.17	3.43	
	recovery (mg)	2.61	3.94	3.68	3.52	6.05	8.72	14.30	6.43	49.25 (24.63%)
E	urine volume (ml)	125	125	125	275	665	880	2,050	1,850	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	29.70	47.11	41.42	19.64	12.80	15.19	8.25	4.26	
	recovery (mg)	3.71	5.89	5.18	5.40	8.51	13.37	16.91	7.88	66.85 (33.43%)
F	urine volume (ml)	325	385	120	145	380	515	1,300	1,000	
	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	6.34	11.47	40.85	49.96	24.51	17.92	28.09	8.58	
	recovery (mg)	2.06	4.42	4.90	7.24	9.31	9.23	36.52	8.58	82.26 (41.13%)
Mean	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	12.45	37.98	50.68	37.46	19.79	12.39	12.99	5.40	
	S. D.	9.04	27.72	16.83	21.80	11.69	5.19	7.92	1.85	
	recovery (mg)	2.14	5.40	5.04	5.03	8.06	10.52	20.20	7.50	63.88 (31.94%)
	S. D.	0.94	1.19	0.72	1.41	1.72	1.72	8.12	1.08	10.87
	recovery rate (%)	1.07	2.70	2.52	2.51	4.03	5.26	10.10	3.75	
	S. D.	0.47	0.59	0.36	0.71	0.87	0.86	4.06	0.54	
	cumulative recovery rate (%)*	1.07	3.77	6.29	8.80	12.83	18.09	28.19	31.94	
	S. D.	0.47	0.71	0.90	1.31	1.72	2.33	5.11	5.44	
		1.48	5.26	8.57	11.85	17.30	24.88	39.02	44.28	
		0.69	1.17	1.54	2.00	2.49	3.34	6.39	6.99	

\* glucuronide  
 -----  
 sparfloxacin and its glucuronide

個々の症例についての概要を Table 6 に示した。症例は、男 9 例、女 9 例であり、年齢は 21~75 歳で平均 52.7 歳であった。臨床効果をまとめると、18 例中 1 例

(No.11) のやや有効を除きすべて著効、有効の良い成績であった。慢性気管支炎 9 例では全例有効であり、急性気管支炎 5 例では著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例

Table 6. Clinical effect of sparfloxacin

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated		Administration (mg×times×days)	Response		Side effect
						before	after		bacteriological	clinical	
1	H. H.	69	F	chronic bronchitis	-	<i>H. influenzae</i>	NF	150×2×10	eradicated	good	
2	S. G.	64	M	chronic bronchitis	-	<i>H. influenzae</i>	NF	150×2×10	eradicated	good	
3	T. N.	57	M	chronic bronchitis	-	<i>H. influenzae</i>	NF	150×2×14	eradicated	good	
4	K. S.	71	F	chronic bronchitis	-	<i>H. influenzae</i>	NF	150×2×10	eradicated	good	
5	S. T.	68	F	chronic bronchitis	-	<i>H. influenzae</i>	NF	150×2×11	eradicated	good	
6	A. N.	75	F	chronic bronchitis	aftereffect of cerebral infarction	<i>H. influenzae</i>	NF	150×2×10	eradicated	good	-
7	A. M.	58	F	chronic bronchitis	-	<i>H. influenzae</i>	NF	150×2×10	eradicated	good	-
8	M. W.	44	F	chronic bronchitis	hypertension, coronary insufficiency	<i>H. influenzae</i>	NF	100×2×7	eradicated	good	-
9	Y. N.	72	M	chronic bronchitis	arrhythmia, coronary insufficiency	<i>S. pneumoniae</i>	NF	100×2×7	eradicated	good	
10	Y. K.	32	M	acute bronchitis	bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i>		150×2×5	eradicated	good	
11	S. U.	31	M	acute bronchitis	-	NF	ND	150×2×5	unknown	fair	
12	K. N.	61	M	acute bronchitis	hypertension, diabetes mellitus, hyperuricemia	NF	ND	100×2×7	unknown	good	-
13	S. S.	64	M	acute bronchitis	old pulmonary tuberculosis	<i>S. pyogenes</i>	ND	100×2×5	unknown	good	-
14	E. O.	72	M	acute bronchitis	hypertension	<i>H. influenzae</i>	-	100×2×5	eradicated	excellent	-
15	T. K.	24	M	acute tonsillitis	-	<i>S. pyogenes</i>	-	100×2×7	eradicated	good	
16	H. H.	28	F	acute tonsillitis	-	<i>S. aureus</i>	-	100×2×7	eradicated	good	-
17	M. O.	21	F	acute tonsillitis	-	<i>S. pyogenes</i>	-	100×2×7	eradicated	good	-
18	R. S.	38	F	acute tonsillitis	-	<i>S. aureus</i>	-	100×2×7	eradicated	good	-

NF: normal flora ND: not done

であり、急性扁桃腺炎4例では全例有効であった。

細菌学的効果は、検出菌が判明したものは *Haemophilus influenzae* 9例、*Streptococcus pneumoniae* 2例、*Streptococcus pyogenes* 3例、*S. aureus* 2例の16例であった。*S. pyogenes* の1例は判定不能であったので、評価可能であった15例では、検出された菌はすべて菌消失をみる良い成績であった。*S. aureus* などグラム陽性菌に対しても、本剤の抗菌力が反映して良い成績を示した。

臨床的な副作用は認められなかった。本剤投与前後に検査を行った臨床検査値を Table 7 に示したが、本剤によると思われる異常変動は認められなかった。

### III. 考 察

ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で、ニューキノロンといわれるものは、既に6剤が市場化されている。同系

統のものであるが、抗菌力、抗菌スペクトル、体内動態など、それぞれの特長をもっている。SPFX はその化学構造に、オキソキノリン骨格の5位にアミノ基を、6位と8位にフッ素を、7位に3,5-ジメチルピペラジニル基をもつ新しい薬剤である。幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性球菌、マイコプラズマ、クラミジア、抗酸菌などに抗菌作用を示している。体内動態では、血中濃度が持続し、血中半減時間が約16時間と長いのが特長である。このSPFXについて、抗菌力、体内動態、臨床成績などについて検討を行った。

臨床分離株についてのMICの成績では、*S. aureus* は0.09 µg/ml以下のMICを示した株がもっとも多く、強い抗菌力があるが、MICの高いものが少数認められたため、そのrangeが広がっている。この成績はグラム陽性菌にもっとも強いといわれるTFLXと同様かそれ以上であった。*E. coli*、*K. pneumoniae*、



Table 7. Laboratory findings before and after sparfloxacin treatment

Case	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		WBC ( $/\text{mm}^3$ )		Eosino (%)		Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (IU)		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	438	443	13.7	13.8	10,100	7,700	1	2	19.2	20.3	22	24	19	21	151	154	11.0	11.2	0.88	0.85
2	465	471	14.3	14.3	10,600	6,900	1	2	23.0	19.6	26	24	23	20	152	156	12.0	11.8	0.80	0.83
3	478	488	14.9	15.1	10,800	7,200	1	4	18.5	17.8	24	27	21	24	154	156	11.2	11.0	0.72	0.70
4	451	460	14.0	14.3	11,200	7,500	1	3	17.8	18.3	23	26	18	24	151	155	12.2	12.0	0.84	0.81
5	416	422	13.7	13.8	10,700	6,900	1	2	18.5	17.8	17	19	11	13	135	138	12.6	12.1	0.86	0.84
6	421	426	13.9	14.0	10,200	7,800	1	2	21.5	19.8	20	24	16	19	161	158	12.0	11.8	0.81	0.79
7	446	438	14.2	14.1	10,300	7,200	1	3	17.7	18.1	23	26	18	19	149	148	12.3	12.0	0.78	0.75
8	471	458	14.6	14.1	8,300	6,100	1	1	29.7	25.8	22	24	21	22	6.6*	6.0*	13.3	15.6	0.82	0.92
9	547	517	16.1	15.5	10,800	5,500	5	6	15.7	14.8	23	19	18	17	5.4*	6.3*	18.1	19.3	1.05	1.07
10	457	469	12.4	12.5	8,600	7,100	0	1	31.5	29.2	10	10	8	6	8.7*	8.2*	8.6	8.8	0.92	0.79
11	465		15.1		10,600		1		17.4		16		15		4.7*		10.4		1.15	
12	426	422	13.9	14.4	9,700	5,600	1	2	20.2	21.9	19	19	11	13	4.3*	4.9*	19.6	18.8	1.01	0.97
13	502		15.1		13,800		4		39.6		18		11		6.8*		18.6		0.86	
14	377	353	12.2	11.8	9,500	5,300	0	1	27.5	27.2	43	49	38	34	6.0*	6.0*	18.7	23.1	0.84	0.85
15	476	480	14.8	14.8	10,300	7,200	1	3	18.5	19.2	18	20	15	16	136	132	11.0	10.8	0.72	0.70
16	441	445	14.0	14.0	10,900	7,600	1	3	18.8	19.5	19	17	15	13	136	132	10.5	10.3	0.71	0.70
17	458	451	14.3	14.2	10,500	7,200	1	2	19.3	18.7	17	18	11	13	142	141	10.7	10.5	0.73	0.71
18	473	469	14.9	14.8	10,800	6,900	1	3	20.7	21.2	19	20	15	16	161	158	11.0	10.8	0.68	0.66

B: before A: after \* (KAU)

*P. mirabilis*, *M. morgani*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌に対しては、既在のものと同様か、または優れる成績であった。

体内動態は、6名の健康成人男子について200mg経口投与で、吸収・排泄をみた。Bioassayの成績でみると、 $C_{max}$ は $0.65 \mu\text{g/ml}$ で、 $T_{1/2}$ は19.2時間であった。72時間の血中濃度もcheckし、 $0.06 \mu\text{g/ml}$ が検出されており、 $T_{1/2}$ の成績が長く出たのも、その影響である。濃度測定はbioassayとHPLCで行ったが、血中、尿中ともに未変化体では一致する成績であった。尿中ではグルクロン酸抱合体があり、72時間で31.94%排泄され、未変化体の約3倍であった。合計しても、本剤の尿中排泄は約40%であった。

臨床成績は18例の内科的感染症について検討した。

慢性気管支炎、急性気管支炎、急性扁桃腺炎などで、17例が著効、有効とよい成績であった。細菌学的効果は検出された*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*などは、いずれも消失をみた。これらの成績は1日投与量200~300mgを2分割投与で行ったが、血中半減時間が長いことから、1日1回投与の可能性が十分考えられるが、今回、その検討は行わなかった。特に副作用、臨床検査値異常も認められず、本剤の有効性、安全性が確認された。

## 文 献

- 1) 第38回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム(2), Sparfloxacin(AT-4140), 岐阜, 1990

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SPARFLOXACIN (SPFX)

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University  
Kita 12, Nishi 5, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Sapporo Shakai-Hoken Hospital

Ichiro Nakayama

Department of Internal Medicine, JR Sapporo Hospital

Kiyoshi Sato

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

Sparfloxacin (SPFX) is a new pyridonecarboxylic acid antimicrobial agent. We determined its MIC at  $10^8$  cells/ml on 7 species, from 209 strains of clinical isolates. Its MIC<sub>90</sub> was found to be: *Staphylococcus aureus* 3.13  $\mu$ g/ml; *Escherichia coli* 0.09  $\mu$ g/ml; *Klebsiella pneumoniae* 0.19  $\mu$ g/ml; *Proteus mirabilis* 0.19  $\mu$ g/ml; *Morganella morganii* 0.39  $\mu$ g/ml; *Serratia marcescens* 25  $\mu$ g/ml; and *Pseudomonas aeruginosa* 1.56  $\mu$ g/ml. Against almost all strains, it displayed stronger antibacterial activity than other drugs of the same type including norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) and lomefloxacin (LFLX).

We administered 200 mg of SPFX to 6 healthy adult males on an empty stomach, and studied blood concentrations and urine excretion by both bioassay and HPLC. The T<sub>max</sub> was 4.7 hours, the C<sub>max</sub> was 0.65  $\mu$ g/ml and T<sub>1/2</sub> was 18.2–19.2 hours; the urine excretion rate up to 72 hours ranged from 11.4–12.3%.

To 18 patients with infections in the field of internal medicine (chronic bronchitis, 9 cases; acute bronchitis, 5 cases; and acute tonsillitis, 4 cases) we orally administered 200–300 mg of this drug in two divided doses, and we conducted a study on its clinical efficacy. The efficacy rate was 94%. In regard to its bacteriological effect it was found that in all 15 cases bacteria were no longer detectable. No side effects or abnormal clinical test results were observed. The excellent efficacy and safety of this drug were confirmed.