

## Sparfloxacin に関する基礎的・臨床的研究

嶋田基五郎・斎藤 篤・柴 孝也・北条敏夫  
加地正伸・堀 誠治・吉田正樹・酒井 紀  
東京慈恵会医科大学第二内科\*

今井健郎・松本文夫  
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

新しく開発された合成抗菌剤の sparfloxacin について基礎的ならびに臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. Sparfloxacin の胃腸管吸収に及ぼす制酸剤（乾燥水酸化アルミニウムゲル）および probenecid の影響を、6名の健康成人男子志願者を対象に cross-over 法により検討した。Sparfloxacin 200 mg 単独服用時の最高血中濃度は 0.865  $\mu\text{g/ml}$ 、最高血中濃度到達時間は 5.3 時間、血中消失半減期は 14.7 時間、血中濃度曲線下面積は 21.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であり、制酸剤 1.0 g 同時併用時では各々 0.683  $\mu\text{g/ml}$ 、4.0 時間、14.0 時間、13.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、probenecid 1.5 g 併用時では各々 0.810  $\mu\text{g/ml}$ 、3.5 時間、15.7 時間、20.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であった。制酸剤併用時において sparfloxacin の吸収阻害が認められたが、その程度は最高血中濃度で 22%、血中濃度曲線下面積で 35% の低下であり、既存のキノロン系抗菌剤と比較して弱かった。

2. 呼吸器感染症 23 例、尿路感染症 5 例、乳腺炎 1 例の計 29 例に対して、sparfloxacin を 1 日 100~300 mg、3~14 日間経口投与した。臨床効果は著効 8 例、有効 16 例、無効 5 例で、有効率 82.8% の成績を得た。副作用として眩暈+嘔気+心窩部痛、発熱+好酸球増多を各 1 例に認めしたが投与中止例はなく、かつ治療終了後はいずれも消退した。

Key words : Sparfloxacin, 吸収, 制酸剤, Probenecid, 臨床

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬(株)総合研究所で開発されたニューキノロン系合成経口抗菌剤であり、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している<sup>1)</sup>。

本剤は嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に既存のニューキノロン剤では作用の弱かった肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌等に対しても強い抗菌作用を有する薬剤である<sup>2, 3)</sup>。SPFX の組織内移行は良好であり<sup>4)</sup>、健康成人に経口投与した時の血中消失半減期は約 16 時間と既存のニューキノロン剤の中では最も長く<sup>5)</sup>、また fenbufen を含む非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAID)<sup>6)</sup> や theophylline<sup>5)</sup> との相互作用はほとんど認められないとされている。

今回我々は SPFX の胃腸管吸収に及ぼす制酸剤および probenecid の影響を健康成人男子志願者において検

討するとともに、内科領域の諸感染症に対する臨床評価を試みたので、それらの成績について報告する。

## 1. 吸収・排泄

## 1. 対象および試験方法

## 1) 試験薬剤

SPFX 100 mg 錠、乾燥水酸化アルミニウムゲル (99% 細粒、日本新薬) および probenecid (プロベネミド錠® 250 mg、万有製薬) を用いた。

## 2) 被験者

Table 1 に示す 6 名の健康成人男子志願者を被験者とした。これらの被験者は試験に先立ち、試験の目的、内容、薬剤の性質等について説明を受けた後に書面により同意し、事前の健康診断で特に異常が認められなかった者である。

## 3) 試験薬剤の服用

6 名の被験者は SPFX 200 mg を単独服用し、その

\*〒105 東京都港区西新橋 3-19-18

Table 1. Summary of healthy volunteers

No.	Case	Sex	Age (yr)	BH (cm)	BW (kg)
1	K. S.	male	21	173.5	67.0
2	S. A.	male	21	175.2	70.6
3	T. Y.	male	24	171.5	55.0
4	M. S.	male	23	167.5	75.5
5	T. K.	male	22	170.0	62.0
6	S. U.	male	21	173.6	68.0
Mean			22.0	171.9	66.4
±SE			0.5	1.1	2.9

2週間後に同量の SPFX と乾燥水酸化アルミニウムゲル 1g を同時服用した。さらにその2週間後に同量の SPFX と probenecid 1.5g を服用した。Probenecid は SPFX 服用前2時間に1g, 服用後1時間に0.5g の2回に分割して服用した。SPFX および乾燥水酸化アルミニウムゲルは朝食後30分に100mlの水とともに服用した。SPFX 服用後4時間までは食事を禁じたが、それ以後は被験者全員が一定時刻に同一内容の食事を摂った。また服用前夜より服用後48時間までアルコールの摂取を禁止した。

#### 4) 採血, 採尿の時期

SPFX 服用直前, 服用後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48時間に血液各5mlを採取した。採取した血液は遠心分離により血清とし, 測定時まで凍結(-20°C)保存した。また, 同時にSPFX服用後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24, 24~48時間の間隔で蓄尿した。各時間帯の尿量を記録した後, 濃度測定用として10mlを採取し, 測定時まで凍結(-20°C)保存した。

#### 5) 検体の測定

血清中の SPFX 濃度および尿中の SPFX 濃度と sparfloxacin glucuronide (SPFX-G) 濃度を HPLC 法<sup>7)</sup>により, 大日本製薬(株)総合研究所で測定した。

#### 6) 解析方法

各時間の測定結果および各種薬動力学パラメーターについて, 6名の平均値±標準誤差で表した(文中では平均値のみを示す)。統計解析は, paired t-test により SPFX 単独投与時と比較し, 5%未満を有意水準とした。

#### 2. 成績

各服用の直前および服用後48時間に, 被験者全員に

実施した臨床検査では, 試験薬剤によると考えられる異常値は認められず, 服用期間中の自覚症状にも特別な訴えはなかった。

#### 1) 血中濃度

SPFX 単独服用時, 乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時および probenecid 併用時の血中 SPFX 濃度を Table 2 および Fig. 1, 2 に示す。また, その解析より得た薬動力学パラメーターを Table 3 に示す。

SPFX 単独服用時の血中濃度の推移は服用後6時間で0.775 μg/mlの最高濃度に達し, 以後漸減して24時間では0.339 μg/ml, 48時間では0.126 μg/mlに低下した。最高血中濃度( $C_{max}$ )は0.865 μg/ml, 最高血中濃度到達時間( $T_{max}$ )は5.3時間, 血中消失半減期( $T_{1/2}$ )は14.7時間, 血中濃度曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )は21.1 μg·h/ml, 全身クリアランス( $Cl/F$ )は9.7 l/h, 分布容量( $Vd/F$ )は3.1 l/kgであった。

乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時では, 服用後6時間から48時間まで SPFX 単独服用時に比べて有意に低い血中濃度の推移を示した(Fig. 1)。 $C_{max}$  0.683 μg/ml,  $T_{max}$  4.0時間,  $T_{1/2}$  14.0時間,  $AUC_{0-\infty}$  13.7 μg·h/mlであり, SPFX 単独服用時と比べて  $C_{max}$  および  $AUC_{0-\infty}$  の有意な低下が認められた。

Probenecid 併用時では SPFX 服用後6, 8時間においてのみ, SPFX 単独服用時に比べて有意に低い血中濃度を示した。しかし,  $AUC_{0-\infty}$  は20.1 μg·h/mlであり SPFX 単独服用時と有意差はなかった(Fig. 2)。 $C_{max}$  0.810 μg/ml,  $T_{max}$  3.5時間,  $T_{1/2}$  15.7時間であり,  $C_{max}$  は SPFX 単独服用時の0.865 μg/mlと比べて有意に低下し,  $T_{max}$  では有意な短縮が認められた。

Table 2. Serum concentration of sparfloxacin in man following oral administration of 200 mg of sparfloxacin with and without Al(OH)<sub>3</sub> or probenecid

Treatment	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	0.5h	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
Sparfloxacin alone	0.070 $\pm 0.044$	0.155 $\pm 0.077$	0.333 $\pm 0.083$	0.614 $\pm 0.114$	0.729 $\pm 0.101$	0.775 $\pm 0.030$	0.748 $\pm 0.047$	0.598 $\pm 0.039$	0.339 $\pm 0.031$	0.128 $\pm 0.016$
Sparfloxacin with Al(OH) <sub>3</sub>	0.017 $\pm 0.008$	0.095 $\pm 0.040$	0.272 $\pm 0.073$	0.494 $\pm 0.057$	0.683 $\pm 0.043$	0.550** $\pm 0.032$	0.499** $\pm 0.039$	0.390** $\pm 0.021$	0.210** $\pm 0.010$	0.073** $\pm 0.005$
Sparfloxacin with probenecid	0.024 $\pm 0.015$	0.091 $\pm 0.041$	0.429 $\pm 0.088$	0.723 $\pm 0.076$	0.786 $\pm 0.026$	0.714* $\pm 0.024$	0.628* $\pm 0.022$	0.530 $\pm 0.018$	0.329 $\pm 0.015$	0.119 $\pm 0.006$

Values represent mean  $\pm$  SE of six volunteers.

\* Statistically significant compared to sparfloxacin alone ( $p < 0.05$ )

\*\* Statistically significant compared to sparfloxacin alone ( $p < 0.01$ )

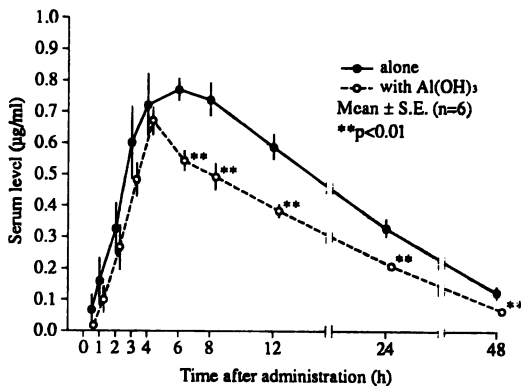


Fig. 1. Serum concentration of sparfloxacin in man following oral administration of 200 mg of sparfloxacin with and without Al(OH)<sub>3</sub>.

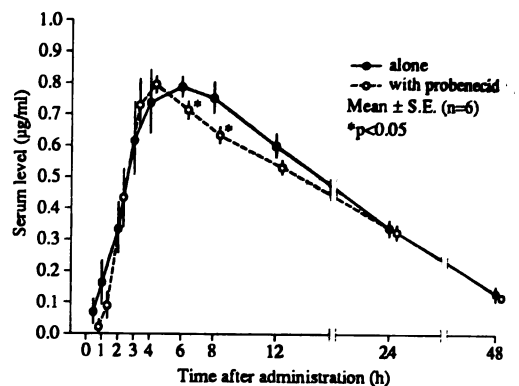


Fig. 2. Serum concentration of sparfloxacin in man following oral administration of 200 mg of sparfloxacin with and without probenecid

## 2) 尿中排泄

SPFX 単独服用時、乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時および probenecid 併用時の尿中の SPFX、SPFX-G 濃度と各々の累積尿中回収率を Table 4 および Fig. 3, 4 に示す。SPFX 単独服用時の尿中 SPFX 濃度は服用後 2~4 時間で 23.23  $\mu\text{g/ml}$  の最高濃度に達し、12~24 時間では 11.08  $\mu\text{g/ml}$  であった。累積尿中 SPFX 回収率は服用後 24 時間では 8.58%、48 時間では 12.48% であった。各時間における尿中 SPFX-G 濃度は SPFX 濃度の 2.1~3.5 倍、累積尿中 SPFX-G 回収率は SPFX 回収率の 2.1~2.9 倍であった。

乾燥水酸化アルミニウムゲル同時併用時では、服用後 6~8、12~24 時間の尿中 SPFX 濃度および服用後

8、24、48 時間での累積尿中 SPFX 回収率の有意な低下が認められた (Fig. 3)。各時間における尿中 SPFX-G 濃度は SPFX 濃度の 2.1~3.9 倍、累積尿中 SPFX-G 回収率は SPFX 回収率の 2.0~3.0 倍であり、SPFX 単独服用時と大差なかった。

Probenecid 併用時では、服用後 6~8 時間の尿中 SPFX 濃度の有意な低下が認められたのみであった (Fig. 4)。しかしながら、服用後 2~8 時間の尿中 SPFX-G 濃度および服用後 2 時間以降、48 時間までの累積尿中 SPFX-G 回収率は、SPFX 単独服用時に比べて有意な低下を示した。さらに、各時間における尿中 SPFX-G 濃度は SPFX 濃度の 1.1~2.5 倍、累積尿中 SPFX-G 回収率は SPFX 回収率の 1.3~1.9 倍であり、SPFX 単独服用時および乾燥水酸化アルミ

Table 3. Pharmacokinetic parameters of sparfloxacin in man following oral administration of 200 mg of sparfloxacin with and without Al(OH)<sub>3</sub> or probenecid

Treatment	Mean ±SE	Pharmacokinetic parameters					
		C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/ml)	Cl/F (l/h)	Vd/F (l/kg)
Sparfloxacin alone	Mean	0.865	5.3	14.7	21.1	9.7	3.1
	±SE	0.039	0.7	0.7	1.4	0.6	0.1
Sparfloxacin with Al(OH) <sub>3</sub>	Mean	0.683*	4.0	14.0	13.7**	NC	NC
	±SE	0.043	0.0	0.3	0.8		
Sparfloxacin with probenecid	Mean	0.810*	3.5*	15.7	20.1	NC	NC
	±SE	0.034	0.2	0.5	0.8		

C<sub>max</sub> : maximum concentration of the drug in serumT<sub>max</sub> : time to C<sub>max</sub>T<sub>1/2</sub> : half-life of elimination phaseAUC<sub>0-∞</sub> : area under the concentration - time curve from zero to infinity

Cl/F : total body clearance divided by bioavailability

Vd/F : volume of distribution divided by bioavailability

NC : not calculated

Values represent mean ±SE of six volunteers.

\* Statistically significant compared to sparfloxacin alone (p&lt;0.05)

\*\*Statistically significant compared to sparfloxacin alone (p&lt;0.01)

Table 4. Urinary excretion of sparfloxacin and its metabolite in man following oral administration of 200mg of sparfloxacin with and without Al(OH)<sub>3</sub> or probenecid

Treatment	Time (h)	Urine volume (ml)	Urine concentration (μg/ml)		Cumulative recovery (% of dose)	
			SPFX	SPFX-G	SPFX	SPFX-G
Sparfloxacin alone	0-2	87 ± 10	8.70 ± 3.73	18.58 ± 7.91	0.46 ± 0.20	0.98 ± 0.43
	2-4	155 ± 66	23.23 ± 5.97	61.84 ± 19.04	1.75 ± 0.26	4.16 ± 0.46
	4-6	169 ± 29	14.60 ± 2.09	48.96 ± 9.89	2.96 ± 0.37	8.07 ± 0.98
	6-8	138 ± 13	14.13 ± 1.41	49.55 ± 5.39	3.89 ± 0.33	11.31 ± 0.97
	8-12	257 ± 20	8.74 ± 1.43	25.25 ± 4.88	5.05 ± 0.38	14.67 ± 1.19
	12-24	650 ± 102	11.08 ± 1.20	33.03 ± 5.50	8.58 ± 0.32	24.89 ± 1.80
	24-48	1363 ± 97	5.86 ± 0.66	13.33 ± 2.09	12.48 ± 0.22	33.54 ± 2.32
Sparfloxacin with Al(OH) <sub>3</sub>	0-2	199 ± 47	4.64 ± 1.19	9.66 ± 2.47	0.40 ± 0.10	0.80 ± 0.18
	2-4	255 ± 52	11.31 ± 2.82	31.88 ± 9.18	1.51 ± 0.19	3.75 ± 0.29
	4-6	161 ± 28	10.09 ± 2.63	31.80 ± 11.38	2.26 ± 0.19	5.96 ± 0.40*
	6-8	158 ± 22	9.01 ± 1.46*	35.49 ± 9.50	2.91 ± 0.23*	8.32 ± 0.58*
	8-12	316 ± 28	7.60 ± 0.89	25.81 ± 3.96	4.06 ± 0.21	12.14 ± 0.79
	12-24	771 ± 40	6.83 ± 0.82*	19.66 ± 1.83	6.76 ± 0.52*	19.77 ± 1.21
	24-48	1100 ± 87	4.80 ± 0.42	10.53 ± 0.80	9.40 ± 0.63**	25.62 ± 1.40*
Sparfloxacin with probenecid	0-2	253 ± 46	2.87 ± 0.83	5.13 ± 1.37	0.31 ± 0.10	0.52 ± 0.14
	2-4	313 ± 25	10.10 ± 2.16	11.17 ± 2.29*	1.79 ± 0.25	2.23 ± 0.45*
	4-6	237 ± 27	10.19 ± 1.00	17.19 ± 2.08*	3.01 ± 0.29	4.26 ± 0.51**
	6-8	255 ± 53	9.09 ± 1.43*	16.14 ± 4.37**	4.03 ± 0.38	5.91 ± 0.67**
	8-12	413 ± 96	9.80 ± 1.66	16.46 ± 2.73	5.76 ± 0.54	8.68 ± 0.81**
	12-24	564 ± 92	12.70 ± 3.06	25.90 ± 5.16	8.84 ± 0.86	15.03 ± 0.27**
	24-48	1297 ± 164	4.65 ± 0.84	11.53 ± 2.60	11.65 ± 0.77	22.06 ± 1.73**

SPFX : sparfloxacin SPFX-G : sparfloxacin-glucuronide

Values represent mean ±SE of six volunteers.

\* Statistically significant compared to sparfloxacin alone (p&lt;0.05)

\*\*Statistically significant compared to sparfloxacin alone (p&lt;0.01)

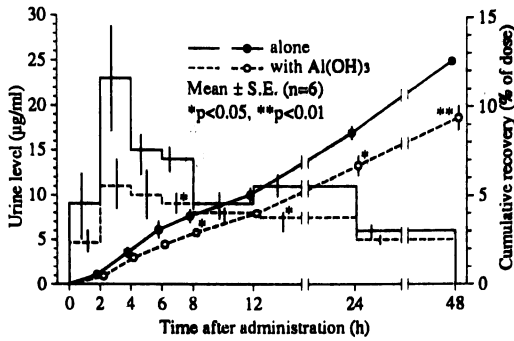


Fig. 3. Urinary excretion of sparfloxacin in man following oral administration of 200 mg of sparfloxacin with and without  $\text{Al}(\text{OH})_3$ .

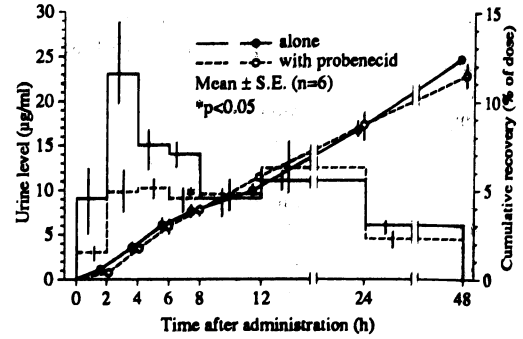


Fig. 4. Urinary excretion of sparfloxacin in man following oral administration of 200 mg of sparfloxacin with and without probenecid.

ニウムゲル同時併用時に比べて、SPFX-Gの排泄低下が認められた。

## II. 臨床試験

### 1. 対象および試験方法

#### 1) 対象および投与方法

Table 5に示す呼吸器感染症23例、尿路感染症5例、乳腺炎1例に対して、GCPに準じて患者の同意を得てSPFXを投与した。SPFXの1日投与量は100~300 mgであり、3~14日間にわたって経口投与した。分服回数は1回が9例、2回が16例、3回が4例であった。起炎菌としては *Staphylococcus aureus* が4例、*Streptococcus pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、Gram-positive coccus が各2例、*Staphylococcus epidermidis*、*Proteus mirabilis*、*Serratia marcescens*、Gram-negative rod が各1例に検出された。

#### 2) 効果判定基準

SPFXの臨床効果は、主治医が自覚所見および臨床検査値の改善度をもとに判定し、細菌学的効果はSPFX投与前後における起炎菌の消長により判定した。

### 2. 成績

#### 1) 効果

SPFXの臨床効果はTable 5に示すごとく、呼吸器感染症23例中著効6例、有効13例、無効4例、尿路感染症5例中著効2例、有効2例、無効1例であり、乳腺炎の1例は有効であった。全体では29例中著効8例、有効16例、無効5例で、有効率は82.8%であった。細菌学的効果は *S. pneumoniae* の2例、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*P. aeruginosa* の各1例で除菌され

たが、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*H. influenzae* の各1例ではSPFX投与後も存続した。

#### 2) 副作用および臨床検査値異常

副作用は症例11および症例15の2例に出現した(Table 5)。症例11は急性気管支炎の症例であり、SPFX 1日300 mg投与開始直後より眩暈、嘔気、心窩部痛が出現したが、いずれも症状は軽度のため投与継続し、臨床症状が改善した3日後にSPFXを中止したところ、上記副作用は速やかに消失した。症例15はマイコプラズマ肺炎の症例であり、SPFX 1日200 mgを12日間投与した。投与5日目の検査で好酸球の軽度増加(5→15%)を認めたが、追跡検査では投与前値に復していた。また、投与8日目から6日間にわたって中等度(37.5~39.5°C)の発熱を認めた。本症例では投与5日目の胸部X線像で改善傾向を認め、投与終了翌日(12日目)には陰野の消失が見られている事より、SPFXとの関連を考えた。

SPFX投与前後で実施された臨床検査成績をTable 6に示す。症例22において投与後にS-GPTの軽度上昇を認めたが、自覚症状はなく、かつ患者の日常の検査値異常の範囲にとどまっていた。なお、Table 6に示す以外の項目の中で1例にLDHの上昇を認めたが、軽度な変動であり、投与終了後正常に復した。

## III. 考 察

最近、本邦におけるニューキノロン系抗菌剤の開発は目覚ましく、その幅広い抗菌スペクトルと抗菌力の強さから適応が広がり、日常の診療において繁用されている。このような状況において、次々と開発されて来るニューキノロン系抗菌剤を系統的に評価する事は重要な事と考えている。

Table 5-1. Summary of the cases treated with sparfloxacin

Case no.	Age Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	Dose of sparfloxacin (mg×times×days)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects
1	M 29	acute pharyngolaryngitis	(-)	not done	100×2×9	good	unknown	(-)
2	M 56	upper respiratory infection	hyperuricemia, cholelithiasis, coronary insufficiency, hypertension	normal flora	200×1×4	good	unknown	(-)
3	M 23	acute tonsillitis	(-)	normal flora	150×2×5	poor	unknown	(-)
4	F 22	acute tonsillitis	(-)	<i>Staphylococcus aureus</i>	150×2×4	good	unknown	(-)
5	M 20	acute tonsillitis	(-)	<i>Staphylococcus aureus</i>	150×2×4	poor	unknown	(-)
6	M 33	lacunar tonsillitis	perirectal abscess	normal flora	200×1×8 ↓ 300×1×3	good	unknown	(-)
7	M 69	acute bronchitis	(-)	not done	100×2×4	good	unknown	(-)
8	F 68	acute bronchitis	bronchial asthma (suspected)	not done	100×2×8	excellent	unknown	(-)
9	M 44	acute bronchitis	(-)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	150×2×12	excellent	eradicated	(-)
10	M 49	acute bronchitis	(-)	not done	100×2×11	excellent	unknown	(-)
11	F 51	acute bronchitis	bronchial asthma, hysteryomya	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Proteus mirabilis</i>	150×2×3	good	unknown	vertigo, nausea, epigastric pain
12	F 68	pneumonia	(-)	normal flora	100×2×14	good	unknown	(-)
13	F 33	pneumonia	(-)	normal flora	100×2×8	good	unknown	(-)
14	F 31	pneumonia	(-)	not done	150×2×4	excellent	unknown	(-)
15	F 33	mycoplasma pneumonia	(-)	normal flora	100×2×12	good	unknown	fever, eosinophilia
16	M 57	acute exacerbation of chronic bronchitis	chronic bronchitis	normal flora	50×3×14	excellent	unknown	(-)
17	M 25	acute exacerbation of chronic bronchitis	chronic bronchitis	normal flora	50×3×7	good	unknown	(-)
18	M 39	acute exacerbation of chronic bronchitis	chronic bronchitis	normal flora	50×3×14	good	unknown	(-)
19	M 65	acute exacerbation of chronic bronchitis	chronic bronchitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	200×1×11	excellent	eradicated	(-)
20	M 74	chronic bronchitis	pulmonary tuberculosis, bronchiectasis	normal flora	150×2×14	good	unknown	(-)
21	F 64	diffuse panbronchiolitis	sinusitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	100×2×7	poor	persisted	(-)
22	M 46	delayed respiratory tract infection	nephrotic syndrome	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	200×1×12	good	eradicated	(-)

Table 5 - 2. Summary of the cases treated with sparfloxacin

Case no.	Age Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	Dose of sparfloxacin (mg×times×days)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects
23	M 41	lower respiratory infection	amyotrophic lateral sclerosis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	300×1×8	poor	persisted	(-)
24	F 39	right-mastitis	(-)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	200×1×12	good	eradicated	(-)
25	F 44	acute cystitis	(-)	GPC	200×1×4	good	unknown	(-)
26	F 39	acute pyelonephritis	(-)	GPC GNR	100×3×14	good	unknown	(-)
27	F 78	urinary tract infection (suspected)	(-)	negative	100×2×7	excellent	unknown	(-)
28	M 63	asymptomatic bacteriuria	diabetes mellitus, arteriosclerosis obliterans, neuro-Behcet's disease	<i>Staphylococcus aureus</i>	100×1×5	excellent	eradicated	(-)
29	F 64	asymptomatic bacteriuria	congestive heart failure, diabetes mellitus, chronic renal failure	<i>Serratia marcescens</i>	200×1×5	poor	persisted	(-)

GPC: Gram-positive coccus, GNR: Gram-negative rod

日常の診療において併用される頻度の高い制酸剤が、ニューキノロン系抗菌剤の吸収阻害を起こす可能性について、我々は系統的な検討を行っており、SPFXについても既報<sup>8, 9)</sup>と同様の方法により検討を行った。制酸剤との同時併用により  $C_{max}$  で 22%,  $AUC_{0-\infty}$  で 35%, 尿中の SPFX, SPFX-G 回収率でそれぞれ 25, 24% 単独服用時よりも低下したが、 $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$  および尿中 SPFX-G/SPFX 比は変化しなかった事より、上記の薬物動態値の減少は代謝や排泄の変化によるものではなく、吸収阻害によるものと考えられた。

今回の制酸剤による SPFX の吸収阻害の程度を既存のニューキノロン系抗菌剤と比較してみると、Table 7 に示すごとく、 $C_{max}$  および  $AUC_{0-\infty}$  で 50~100% の低下がみられている ofloxacin (OFLX), lomefloxacin (LFLX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX) よりはかなり弱く、SPFX の吸収阻害の程度は fleroxacin (FLRX) と並んで一番弱いグループに属すると考えられた。Grasela ら<sup>11)</sup> および Misiak ら<sup>12)</sup> は ENX について、制酸剤との服用時期を 4 時間ずらせば吸収阻害は無くなると報告している。SPFX の同時服用時の  $C_{max}$  の低下は 22% であり、80% 低下している ENX よりもかなり弱い。したがって、制酸剤同時併用でも感受性菌感染症の場合は、治療効果の上でそれほど危惧する必要はないことが示唆された。

制酸剤と同様に、我々は probenecid 併用による薬物の腎排泄に及ぼす影響について系統的に検討しており、

SPFX について従来と同様の方法<sup>13, 14)</sup>で検討した。その結果、SPFX では単独服用時と probenecid 併用時とで薬物動態に大差はなく、NFLX<sup>13)</sup>, LFLX<sup>14)</sup> および CPFX<sup>15)</sup> で認められているような  $T_{1/2}$  の延長や尿中排泄率の減少等の薬物動態の変化は認められなかった。したがって、今回の成績から SPFX では NFLX, LFLX や CPFX と異なり、ヒトにおいて近位尿細管で分泌されないと考えられる。山口ら<sup>16)</sup> は、ラットを用いて SPFX の腎での排泄挙動を stop-flow 法および定型的クリアランス法で検討しており、その成績から、SPFX は近位尿細管で能動的な分泌を受けず、ネフロン糸球体で濾過された後、一部は遠位尿細管で再吸収され、残りは尿中へ排泄される事を明らかにしている。したがって、SPFX は他のニューキノロン剤とは異なり、近位尿細管で分泌されないと結論される。

しかしながら、SPFX-G で認められた有意な尿中排泄量の減少については、SPFX-G は SPFX とは異なり近位尿細管で分泌される事を示唆しているものと思われるが、腎での排泄挙動が未変化体と代謝物のグルクロン酸抱合体で異なるとの報告はこれまでに見られず、今後の検討課題にしたい。

臨床試験については、内科領域の諸感染症 29 例に SPFX を投与し、有効率 82.8% の高い成績を得た。今回の成績は既存のニューキノロン剤の成績に比べても優れているものと考えられる。本検討では、SPFX の

Table 6-1. Laboratory findings before and after treatment of sparfloxacin

Case no.	Time	RBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Platelets ( $10^4/\text{mm}^3$ )	S-GOT (mU/ml)	S-GPT (mU/ml)	Al-P (BU <sub>u</sub> /l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	519	15.2	10500	22.4	17	25	NT	NT	NT
	A	529	15.4	7000	27.2	NT	NT	NT	NT	NT
2	B	439	14.4	8200	27.6	41	26	3.3	15	0.9
	A	446	14.4	8400	25.4	45	30	3.3	16	1.0
3	B	485	14.8	9600	26.2	18	23	NT	NT	NT
	A	485	15.0	8900	30.1	NT	NT	NT	NT	NT
4	B	394	11.6	5500	19.2	NT	NT	NT	NT	NT
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
5	B	559	16.0	15000	12.9	NT	NT	NT	NT	NT
	A	546	15.7	12400	16.7	NT	NT	NT	NT	NT
6	B	543	17.1	10000	23.3	23	30	1.7	17	0.9
	A	541	17.1	12300	33.5	18	24	1.5	14	0.9
7	B	371	12.3	9300	27.2	16	9	7.5	NT	NT
	A	353	11.6	6300	18.5	14	12	NT	16.9	0.83
8	B	553	16.3	11100	33.8	22	30	NT	14.8	0.59
	A	(522)	(15.6)	(6400)	(33.8)	(14)	(23)	NT	(15.1)	NT
9	B	468	15.4	11200	NT	19	32	NT	10.4	NT
	A	447	14.8	6000	NT	32	35	8.7	13.5	0.77
10	B	480	14.9	7100	11.0	19	15	NT	16.2	NT
	A	(518)	(15.7)	(6200)	(20.5)	NT	NT	NT	NT	NT
11	B	434	7.7	10000	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	A	391	7.1	6900	NT	25	38	NT	NT	NT
12	B	434	13.8	9200	24.5	28	23	118*	11.9	0.8
	A	389	11.9	5900	34.7	26	15	99*	13	0.6
13	B	370	11.6	5400	42.1	9	10	147*	15.4	0.7
	A	412	12.9	3300	52.8	18	11	146*	12.9	0.8
14	B	458	12.8	5500	20.2	13	9	3.8	8.2	0.73
	A	447	12.4	4700	30.2	14	11	3.5	11.1	0.73
15	B	469	14.6	6100	20.6	14	9	111*	10.4	0.7
	A	485	14.8	4800	25.4	26	24	114*	9.0	0.8
16	B	452	15.2	10700	23.9	11	9	2.3	13	0.9
	A	442	14.0	5600	24.6	10	9	2.2	11	0.8
17	B	461	14.9	6900	16.9	15	21	1.3	19	0.7
	A	446	14.4	6100	18.0	20	22	1.2	22	0.7
18	B	419	14.0	11700	24.7	15	16	1.9	9	0.8
	A	443	14.5	7100	29.0	23	23	NT	12	0.9
19	B	502	14.4	10100	36.5	6	3	3.5	11	0.8
	A	539	15.2	6200	26.1	15	5	3.3	12	0.9
20	B	394	13.6	8500	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	A	380	13.3	8800	NT	25	18	NT	(14.7)	(1.21)
21	B	459	12.3	11100	35.9	17	7	204*	11.6	0.5
	A	461	12.4	12400	36.6	19	9	190*	10.9	0.6
22	B	391	12.2	14600	NT	14	41	1.8	14	0.7
	A	(391)	(12.3)	(11800)	(35.8)	17	58	1.9	14	0.9
23	B	299	9.1	6700	26.6	16	25	3.6	7	0.3
	A	322	10.2	7700	30.1	11	18	3.0	10	0.3

B: before A: after NT: not done

( ): Values in the parentheses were obtained during the treatment.

\* mU/ml (normal range 67~190 mU/ml)



Table 6 - 2. Laboratory findings before and after treatment of sparfloxacin

Case no.	Time	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelets (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT (mU/ml)	S-GPT (mU/ml)	Al-P (BLu/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
24	B	413	12.9	9500	28.4	14	16	1.3	14	0.7
	A	409	12.5	7500	28.3	12	10	1.3	16	0.8
25	B	397	12.9	7400	28.8	11	13	1.6	12	0.5
	A	398	12.9	6000	31.0	15	15	1.8	16	0.7
26	B	454	13.6	8900	32.1	23	27	2.0	9	0.6
	A	420	12.5	6800	26.4	26	31	2.8	10	0.5
27	B	381	11.5	11300	37.1	9	8	1.6	13	0.6
	A	420	12.4	8700	58.4	10	8	1.8	18	0.7
28	B	NT	NT	NT	NT	17	28	4.2	25	1.1
	A	MT	NT	NT	NT	16	21	4.4	22	1.2
29	B	322	8.7	6700	37.8	12	5	0.4	46	2.0
	A	NT	NT	NT	NT	15	9	0.5	66	2.1

Table 7. Inhibition of quinolone absorption by antacid

Quinolone	Percentage change (alone→with Al(OH) <sub>3</sub> )			Literature cited
	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC (μg·h/ml)	
Sparfloxacin	-22 (0.87→0.68)	-25 (5.3→4.0)	-35 (21.1→13.7)	
Fleroxacin	-24 (2.37→1.81)	+63 (0.8→1.3)	-17 (32.6→27.0)	[9]
Ofloxacin	-59 (3.23→1.31)	+118 (1.1→2.4)	-48 (23.8→12.4)	[8]
Ofloxacin	-61 (2.05→0.79)	+150 (1.2→3.0)	-53 (10.4→4.9)	[10]
Lomefloxacin	-70 (2.03→0.60)	+38 (1.3→1.8)	-63 (9.1→3.4)	[10]
Enoxacin	-80 (2.26→0.46)	+100 (0.8→1.6)	-84 (11.4→1.8)	[8]
Norfloxacin	-100 (1.45→<0.1)	NA (1.2→-)	-97 (6.7→0.2)	[8]

NA : not available

The dose administered is 200 mg of each quinolone without and with Al(OH)<sub>3</sub> 1 g.

長い T<sub>1/2</sub> を考慮して大部分の症例では、1日1ないし2回に分割して投与したが、上記のごとく高い有効率が得られた事より、1日1ないし2回の投与で十分であると考えられた。副作用として眩暈+嘔気+心窩部痛、発熱+好酸球増多を各1例に認めたが投与中止例はなかった。SPFXの副作用としては、上記以外の消化器症状、アレルギー症状、神経症状等が全国集計<sup>5)</sup>であげられており、今後とも注意深い観察が必要であろう。

以上の基礎的および臨床的検討結果より、SPFXは内科領域の感染症の治療に有用な薬剤になるものと考えられた。

(試験期間：昭和63年4月～平成元年11月)

#### 文 献

1) Miyamoto T, et al. : Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted 6, 8-difluoroquinolones, including sparfloxacin,

a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *J Med Chem* 33 : 1645~1656, 1990

- 2) Nakamura S, et al. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1167~1173, 1989
- 3) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 4) Nakamura S, Kurobe N, Ohue T, Hashimoto M and Shimizu M : Pharmacokinetics of a novel quinolone, AT-4140, in animals. *Antimicrob Agents Chemother* 34 : 89~93, 1990
- 5) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道 : 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、Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
- 6) Hori S, Shimada J, Saito A, Sakai O and Matsuda M : Effect of AT-4140, a newly synthesized quinolone, on  $\gamma$ -aminobutylic acid (GABA) receptor binding, comparative study of convulsive activity of new quinolones. 29th ICAAC, Astr. No. 1203, Houston, Sep. 20, 1989
  - 7) 山口俊和, 横川真喜子, 橋爪孝典, 馬場政子, 松岡信男, 関根 豊 : Sparfloxacin のラット, イヌ, サルにおける体内動態。薬物動態 6 : 33~41, 1991
  - 8) Shiba K, Saito A, Miyahara T, Tachizawa H and Fujimoto T : Effect of aluminum hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. 15th International Congress of Chemotherapy, Astr. No. 247, Istanbul, July 19, 1987
  - 9) 柴 孝也, 他 : 健常人における Fleroxacin の胃腸管吸収に及ぼす制酸剤の影響。Chemotherapy 38 (S-2) : 344~349, 1990
  - 10) 宍戸春美, 松本慶蔵, 永武 毅, 田淵純宏 : 新キノロン剤 NY-198 の胃腸管吸収に関する研究 - Crossover 法による制酸剤の影響ならびに胃切除患者の吸収における ofloxacin との比較。Chemotherapy 36 (S-2) : 256~264, 1988
  - 11) Grasela T H, Schentag J J, Sedman A J, Wilton J H, Thomas D J, Schultz R W, Lebsack M E and Kinkel A W : Inhibition of enoxacin absorption by antacids or ranitidine. Antimicrob Agents Chemother 33 : 615~617, 1989
  - 12) Misiak P, Toothaker R, Lebsack M, Sedman A and Colburn W : The effect of dosing-time intervals on the potential pharmacokinetic interaction between oral enoxacin and oral antacid. 28th ICAAC, Astr. No. 1441, Los Angeles, Oct. 23, 1988
  - 13) Shimada J, Yamaji T, Ueda Y, Uchida H, Kusajima H and Irikura T : Mechanism of renal excretion of AM-715, a new quinolone carboxylic acid derivative, in rabbits, dogs, and humans. Antimicrob Agents Chemother 23 : 1~7, 1983
  - 14) 加地正伸, 他 : NY-198 にかんする臨床的研究。Chemotherapy 36 (S-2) : 513~526, 1988
  - 15) Wingender W, Beermann D, Forster D, Graefe K-H and Kuhlmann J : Interactions of ciprofloxacin with food intake and drugs. Proceedings of the 1st International Ciprofloxacin Workshop. eds. by Neu HC and Weuta H, pp 136~140, Extra Medica, Amsterdam, 1986
  - 16) 山口俊和, 横川真喜子, 関根 豊 : Sparfloxacin の腎排泄機序。薬物動態 6 : 61~65, 1991

## PHARMACOKINETICS AND CLINICAL STUDIES ON SPARFLOXACIN

Jingoro Shimada, Atsushi Saito, Kohya Shiba, Toshio Hojo,  
Masanobu Kaji, Seiji Hori, Masaki Yoshida and Osamu Sakai  
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine  
3-19-18 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Takeo Imai and Fumio Matsumoto  
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing  
and Hygiene School Hospital

We performed basic and clinical studies on sparfloxacin (SPFX), a newly synthesized quinolone, and obtained the following results.

1. Effects of antacid (dried aluminium hydroxide gel, AL) and probenecid on the gastrointestinal absorption and renal excretion of SPFX were investigated by a cross-over design in six healthy male volunteers.

The subjects received orally 200 mg of SPFX with and without 1 g of AL or 1.5 g of probenecid, and the time course of blood levels, urinary concentrations and urinary recovery of SPFX and its pharmacokinetic parameters were determined. SPFX concentrations in the samples were measured by the HPLC method. The obtained pharmacokinetic parameters for SPFX after each of the treatment were as follows : the  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$  and  $AUC_{0-\infty}$  for SPFX alone were 0.865  $\mu\text{g/ml}$ , 5.3 h, 14.7 h and 21.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectively; those for co-administration with AL were 0.683  $\mu\text{g/ml}$ , 4.0 h, 14.0 h and 13.7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ; and those for co-administration with probenecid were 0.810  $\mu\text{g/ml}$ , 3.5 h, 15.7 h and 20.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Gastrointestinal absorption of SPFX was inhibited by interaction with AL, but SPFX was the least inhibited among the new quinolones.

2. Twenty-three patients with respiratory infections, 5 with urinary tract infections and one with mastitis were treated orally at a daily dose of 100-300 mg of SPFX for 3-14 days. The clinical results were excellent in 8 cases, good in 16 and poor in 5, giving the efficacy rate of 82.8%. We encountered adverse reactions to SPFX in two cases : vertigo, nausea and epigastric pain in one case, and fever and eosinophilia in another case.

These adverse reactions disappeared shortly after completion of the treatment. There were no cases in which the administration of SPFX was discontinued due to adverse effects.