

## 慢性気道感染症に対する sparfloracin (SPFX) の用量設定試験成績

副島林造<sup>1, 2)</sup>・川根博司・沖本二郎・多田羅治  
川崎医科大学呼吸器内科\*

齋藤 玲・中山一朗・富沢磨須美  
北海道大学医療技術短期大学および協力施設

大泉耕太郎\*・渡辺 彰  
東北大学抗酸菌病研究所内科

林 泉\*\*  
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

青木信樹  
信楽園病院内科

嶋田甚五郎・斉藤 篤・柴 孝也  
加地正伸・吉田正樹・酒井 紀  
東京慈恵会医科大学第二内科

小林宏行<sup>2)</sup>・井上尚志  
杏林大学医学部第一内科

中田紘一郎・中谷龍王・中森祥隆  
蝶名林直彦・成井浩司・坪井永保  
国家公務員等共済組合連合会虎の門病院呼吸器科

清水喜八郎・片平潤一  
東京女子医科大学内科

島田 馨・佐野靖之・宮本康文  
東京大学医科学研究所感染症免疫内科および協力施設

松本文夫・今井健郎  
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

小田切繁樹・鈴木周雄  
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

武内俊彦・林 嘉光・花木英和  
名古屋市立大学医学部第一内科および協力施設

三木文雄<sup>2)</sup>  
多根病院内科

成田巨啓・澤木政好・三笠桂一  
奈良県立医科大学第二内科

佐々木孝夫・松本行雄・杉本勇二・寺本英巳  
鳥取大学医学部第三内科

松島敏春・木村 丹  
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

長谷川健司・山木戸道郎・高見俊輔・西本幸男  
広島大学医学部第二内科および協力施設

澤江義郎  
九州大学医学部第一内科

那須 勝・後藤陽一郎・永井寛之・後藤 純  
大分医科大学第二内科

原 耕平<sup>2)</sup>・河野 茂・道津安正・宮崎幸重  
坂本 晃・渡辺講一・浅井貞宏・増本英男  
長崎大学医学部第二内科および協力施設

松本慶蔵・大石和徳  
長崎大学熱帯医学研究所内科

斎藤 厚<sup>2)</sup>・伊良部勇栄  
琉球大学医学部第一内科および協力施設

山口恵三\*\*\*・菅原和行  
長崎大学医学部附属病院検査部<sup>3)</sup>

中島光好<sup>4)</sup>  
浜松医科大学薬理学教室

1) : 論文執筆者

2) : 小委員会委員

3) : 集中菌検査および MIC 測定機関

4) : コントローラー

\* : 現久留米大学第一内科

\*\* : 現財団法人癌研究会付属病院内科

\*\*\* : 現東邦大学微生物学教室

ニューキノロン系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) の呼吸器感染症に対する至適用量を検討する目的で、慢性気道感染症を対象として二重盲検比較試験を実施した。投与量は sparfloxacin 1 日量 200 mg (分 1), 300 mg (分 1) とし、対照群として enoxacin (ENX) 600 mg (分 3) 群を設けた。投与期間は原則として 14 日間とした。SPFX あるいは ENX のいずれを投与するかは封筒法により実施したが sparfloxacin 2 用量については二重盲検性が保証されるよう留意した。成績の概略は以下のとおりであった。

集積症例は 148 例で、そのうち臨床効果解析対象症例は 138 例 (200 mg 群 48 例, 300 mg 群 48 例, ENX 群 42 例)、副作用解析対象症例は 146 例 (200 mg 群 52 例, 300 mg 群 49 例, ENX 群 45 例) であった。

1) 背景因子: 背景因子の分布には 3 群間に有意な偏りは認められなかった。

2) 臨床効果: 全症例での有効率は 200 mg 群 72.9%, 300 mg 群 72.9%, ENX 群 71.4% であったが、慢性気管支炎のみについてみると 200 mg 群 69.6%, 300 mg 群 82.8%, ENX 群 77.8% であった。しかしいずれも 3 群間に有意差は認められなかった。

3) 細菌学的効果: 全症例では 200 mg 群 85.7%, 300 mg 群 79.2%, ENX 群 66.7% の菌消失率で 3 群間に有意差は認められなかった。

4) 安全性: 副作用は 200 mg 群で 4 例 7.7%, 300 mg 群で 6 例 12.2%, ENX 群で 5 例 11.1% に、また、臨床検査値の異常変動は 200 mg 群で 6 例 13.0%, 300 mg 群で 5 例 10.6%, ENX 群で 5 例 11.9% の発現率であったが、いずれも 3 群間に有意差は認められなかった。

5) 有用性: 全症例での有用率は 200 mg 群 68.2%, 300 mg 群 69.6%, ENX 群 70.0% であり、3 群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、sparfloxacin 1 日 200 mg (分 1) と 300 mg (分 1) および ENX 600 mg (分 3) 投与では有効性ならびに安全性ともにほぼ同程度であることが示されたが、慢性気管支炎に限定した場合 sparfloxacin 300 mg 群の有効率が最も優れていた。したがって、慢性気管支炎など難治性要素の強い慢性気道感染症に対しては sparfloxacin 1 日 300 mg (分 1) が適当と考えられた。

**Key words :** Sparfloxacin, Enoxacin, Dose-finding study, Double blind comparative study

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬(株)で開発されたキノロン系の抗菌剤で、その化学構造上の特徴はオキソキノリン骨格の 5 位にアミノ基、6 位と 8 位にフッ素、7 位に 3, 5-ジメチルピペラジニル基を有することである。

本剤は既に基礎的、臨床的に検討され、その成績の一部が報告されている。基礎的検討ではグラム陽性菌、グラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌、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幅広い抗菌作用を示し、これまでのニューキノロン系抗菌剤の中でも最も強い部類に属する。さらに従来この系統の薬剤の抗菌力が弱いとされていた肺炎球菌、クラミジア、マイコプラズマ等に対しても強い抗菌力を有している<sup>1-3)</sup>。

本剤は経口投与でよく吸収され、組織移行も極めて良好であり、またマウス実験的感染症に対しても優れた感

染防御効果を示す<sup>1)</sup>。本剤投与時の血中濃度は用量依存的に増加し、血中消失半減期はヒトで約 16 時間と長く、主として糞便中より排泄される<sup>4)</sup>。

また、安全性については既存の類似薬に比較して特に問題となる症状・所見は認められていない。本剤は優れた抗菌力と特徴的な体内動態により 1 日 1~2 回投与で臨床効果が期待される<sup>5)</sup>。

今回、著者らは本剤の慢性気道感染症に対する至適用量の検討を目的として、全国 29 施設(付表)の共同研究により、昭和 63 年 11 月から平成 1 年 8 月にわたって用量比較試験を実施したので、その成績を報告する。

## I. 試験方法

### 1. 対象疾患ならびに患者条件

対象疾患は慢性気道感染症の急性増悪例とした。すなわち、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎ならびに感

染を伴った気管支拡張症、気管支喘息、肺気腫、肺線維症などで、発熱、膿性痰の喀出、白血球数増多、赤沈値亢進、CRP陽性、胸部X線像などから明らかに感染症状の認められる症例を対象とし、年齢は16歳以上で、性別は不問とした。入院を原則としたが確実に経過観察ができる場合は外来も可とした。また、本試験開始に先立って、試験の内容、試験薬剤の効果、副作用などについて患者又は家族に十分説明し、試験参加の同意が得られた患者を対象とした。

但し、次のいずれかの条件に該当する患者は除外した。

(1)重症感染症や重篤な基礎疾患、合併症を有し試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な症例。

(2)本試験開始前に他の抗菌薬が投与され、既に症状が改善しつつある症例。

(3)本試験開始直前にニューキノロン系抗菌薬が投与された症例。

(4)キノロン系抗菌薬にアレルギーの既往のある症例。

(5)てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある症例。

(6)高度の心、肝あるいは腎機能障害のある症例。

(7)妊婦、妊娠している可能性のある婦人、又は授乳中の婦人。

(8)その他、主治医が不相当と判断した症例。

## 2. 試験薬剤ならびに投与方法

試験薬剤、投与方法ならびに1日投与量は次のとおりである。

試験薬剤：Sparfloxacin 100 mg 錠；1回2錠，1日1回投与（SPFX 200 mg 群）

Sparfloxacin 150 mg 錠；1回2錠，1日1回投与（SPFX 300 mg 群）

対照薬：Enoxacin 200 mg 錠；1回1錠，1日3回投与（ENX 群）

SPFX と ENX は形状が異なるが、SPFX 100 mg 錠と 150 mg 錠は外観上識別不能な剤型とし、SPFX 群の識別不能性を保持した。薬剤の包装は1症例14日分を1箱に納め外箱には「AT-ENX錠」と表示した。3群とも外箱の外観は識別不能とし、各群とも2例ずつ8例分を1組とし、コントローラーが無作為に割り付けた。割り付けられた薬剤には組番を付したうえで、各施設に配布した。薬剤の投与は封筒法により実施した。すなわち、対象患者を選定した後、封筒の番号の若い順に開封し、投薬指示書の組番の薬剤を投与した。また、投与開始と同時に封筒内の症例登録票に必要事項を記入してコントローラーあて封書で送付することとした。

製剤試験：コントローラーが任意に抽出した薬剤について、各薬剤の含量・崩壊性等の製剤学的試験を星薬科大学薬剤学教室（永井恒司教授）に依頼した。その結果、すべての薬剤とも規格に適合していることが確認された。

コントローラーは SPFX 群の識別不能性の保証、試験薬剤の含量適合性、無作為割り付け、キーコードの保管ならびに開封、小委員会判定の際の調査表のブラインド化、開封後のデータの不変性ならびにデータ解析の保証にあたった。

## 3. 投与期間

14日間連続投与を原則とした。ただし治癒のため投与不要と判断された場合は中止してもよいこととしたが、この場合でも最短7日間は投与することとした。無効の判定は本治療開始後最短72時間（3日分投与）以降に行うこととした。また、副作用または臨床検査値の異常変動が発現し、継続投与が不可能と判断された場合、患者から中止の申し出があった場合、あるいは主治医が投与中止の必要を認めた場合には主治医の判断で投与を中止してもよいこととした。中止時には所定の検査や観察を行って中止理由ならびに症状、所見を調査表に記載することとした。

## 4. 併用薬剤

本試験期間中は他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止した。

消炎剤、解熱鎮痛剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤、制酸剤も原則として禁止することとしたが、やむを得ず使用した場合には内容と理由および併用期間を調査表に記載することとした。

去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤の併用は認めることとした。

## 5. 症状・所見の観察ならびに時期

### 1) 症状・所見の観察

観察項目は下記のとおりとし、原則として毎日記録することとしたが、少なくとも投与前、投与開始3日後、7日後および14日後は必須とした。何らかの理由で14日以内に投与を中止した場合も、中止時点で必ず14日後に実施すべき観察および測定を行い、調査表に記載することとした。なお、症状・所見の程度はTable 1に基づいて判定した。

体温：原則として1日4回測定し、解熱すれば1日2回測定でも可。

咳嗽：+（睡眠が障害される程度）、+、-の3段階  
 喀痰量：#（50 ml/日以上）、#（10 ml/日以上50 ml/日未満）、+（10 ml/日未満）、-（喀痰なし）の4段階

Table 1. Evaluation criteria of symptoms, signs and laboratory findings

Items	Degree			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	< 37	37~< 38	38~< 39	≥ 39
Cough	-	+	#	
Volume of sputum (ml)	-	< 10 ml/day (+)	10~< 50 ml/day (#)	≥ 50 ml/day (#)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	#	
Chest pain	-	+	#	
Rales	-	+	#	
Dehydration	-	+		
Cyanosis	-	+		
WBC (/mm <sup>3</sup> )	< 8,000	8,000~< 12,000	12,000~< 20,000	≥ 20,000
ESR (mm/h)	≤ 19	20~39	40~59	≥ 60
CRP	-	±~ 3+	4+~ 5+	≥ 6+

階評価,あるいは実測量(ml)を記載する。

なお, #の場合には必ず実測量も併せて記載する。

喀痰性状: 膿性(P), 粘膿性(PM), 粘性(M)の3段階

呼吸困難: # (起坐呼吸程度), +, -の3段階

胸痛, 胸部ラ音: #, +, -の3段階

チアノーゼ, 脱水症状: + (あり), - (なし)の2段階

#### 2) 副作用

本試験開始後に生じた随伴症状について, その症状, 程度, 発現日, 消失日, 処置, その後の経過, 試験薬剤との関係ならびにその判断根拠などについて, 可能な限り具体的に調査表に記載することとし, 小委員会はこれらの記載事項をもとに副作用の採否を判定することとした。

#### 3) 臨床検査

臨床検査は Table 2 に準じて実施したが, 必要項目については投与前, 投与開始3日後, 7日後, 14日後に実施することとした。

#### 4) 細菌検査

投与開始前, 投与中(3日後, 7日後), および投与終了後(14日後)に各施設の方法により喀痰中の菌を分離・同定・菌量測定を行い, できる限り正しく起炎菌, 交代菌を把握するように努めた。調査表には分離菌を全て列記し, そのうち, 主治医が起炎菌と推定したものに◎印, 交代菌と推定したものに○印を付し, 推定根拠を記載することとした。

推定起炎菌および推定交代菌については, 長崎大学医学部附属病院検査部において再同定と SPFX ならびに ENX の MIC 測定を一括して実施した。MIC は日本化学療法学会標準法<sup>5)</sup>に従って測定した。

#### 6. 判定

##### 1) 主治医判定

主治医の判断により, 感染症としての重症度を重症, 中等症, 軽症の3段階判定, 細菌学的効果を消失, 減少(部分消失), 菌交代, 不変の4段階判定および判定不能とした。臨床効果は著効, 有効, やや有効, 無効の4段階判定および判定不能とした。さらに臨床効果と副作用, 臨床検査値異常を勘案し, 試験薬剤の有用性を極めて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの4段階判定および判定不能とした。

##### 2) 小委員会による判定

試験終了後, コントローラーが調査表の薬剤番号, 施設名, 主治医名, 主治医判定の臨床効果および有用性等の記載部分をブラインド化し, 無作為に新番号を付与した調査表と胸部 X 線フィルムに基づいて小委員会で各症例毎に診断名の確定, 解析対象としての適否, 重症度, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用, 臨床検査値異常ならびに有用性の判定を行った。

まず, 本治療開始前の臨床症状, 胸部 X 線所見および臨床検査値から診断名を確定し, 次に, 試験実施要綱に照らして各評価項目毎に解析対象としての適否を検討し, コントローラーが確認したうえで決定した。

感染症の重症度は, 投与開始前の臨床症状, 胸部 X

Table 2. Items and schedule of laboratory tests

Day of treatment		Before	Day 3	Day 7	Day 14 (or discontinued)
Items					
Chest roentgenography		●			●
Sputum culture		●	●	●	●
CRP		●	●	●	●
ESR(1 h. value)		●	●	●	●
Mycoplasma antibody	IHA	○			○
	CF	○			○
Cold hemagglutination		○			○
Blood analysis	erythrocytes	●		○	●
	hemoglobin	●		○	●
	hematocrit	●		○	●
	leukocytes	●	●	●	●
	leukogram	●	●	●	●
	platelets	●		○	●
Hepatic function test	s-GPT	●		○	●
	s-GPT	●		○	●
	ALP	●		○	●
	total bilirubin	●		○	●
Renal function test	BUN	●		○	●
	s-creatinine	●		○	●
Urinalysis	protein	●		○	●
	sedimentation	●		○	●
Prothrombin time		○		○	○
Direct Coombs' test		○			○
Arterial blood gas	PaO <sub>2</sub>	○	○	○	○
	PaCO <sub>2</sub>	○	○	○	○
	pH	○	○	○	○

● : indispensable ○ : should be performed as often as possible

線所見および臨床検査値から、重症、中等症、軽症の3段階判定とした。

臨床効果は、臨床症状および臨床検査所見の推移から、著効、有効、やや有効、無効の4段階判定および判定不能とした。

細菌学的効果は、投与前後の起炎菌の消長を追跡し得た症例について、消失、減少(部分消失)、菌交代、不変の4段階判定および判定不能または不明とした。

副作用、臨床検査値異常については採否を決定した後、その重症度を判定した。この場合の重症度は疾患の予後に影響するような場合を重度、投与中止あるいは何らかの処置を必要とした場合を中等度、処置を必要とせず投与を継続できた場合を軽度とした。

有用性は、臨床効果と副作用、臨床検査値異常の程度を勘案し、Table 3の基準に基づいて、極めて有用、有用、やや有用、有用でないの4段階および判定不能と

Table 3. Criteria for judgement of usefulness

Side effects and laboratory abnormalities		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	undecided
No		#	+	±	-	?
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	-
	severe	-	-	-	-	-

# : markedly useful + : useful ± : slightly useful - : useless ? : undecided

した。

#### 7. Key code の開封

小委員会による判定が行われ、判定内容について各施設の担当医師の確認、了承および各症例の固定ならびに解析項目の決定が行われた後、コントローラーにより key code が開封された。

#### 8. データの解析処理

解析方法はノンパラメトリック手法を用い、背景因子、臨床効果、副作用、臨床検査値異常、有用性などについて3群間の比較を行った。解析は解析項目の特性に応じて Kruskal Wallis の H 検定、Dunn 型多重比較法、または  $\chi^2$  検定を用いて、コントローラーの指導のもと大日本製薬(株)において実施した。検定の有意水準は両側5%とした。

## II. 試験成績

### 1. 集積症例

登録された総投与症例数 148 例 (SPFX 200 mg 群 53 例, 300 mg 群 49 例, ENX 群 46 例) について、小委員会で解析対象としての適否を検討した。

解析対象を項目別にみると、臨床効果解析対象は 138 例 (200 mg 群 48 例, 300 mg 群 48 例, ENX 群 42 例)、副作用解析対象は 146 例 (200 mg 群 52 例, 300 mg 群 49 例, ENX 群 45 例)、臨床検査値解析対象は 135 例 (200 mg 群 46 例, 300 mg 群 47 例, ENX 群 42 例)、有用性解析対象は 130 例 (200 mg 群 44 例, 300 mg 群 46 例, ENX 群 40 例) であった (Table 4)。

薬効評価には不適切な症例として除かれた 10 例の不採用理由は Table 5 に示すとおりである。このうち、併用禁止薬 (ステロイド) 併用例、初診後来院せず経過不明の各 1 例を除く 8 例は副作用の解析対象として採用した。臨床検査値解析対象は総投与症例数からステロイド併用の 1 例、初診以降来院せずの 1 例、臨床検査不備の 11 例の計 13 例を除いた 135 例であった。

有用性解析対象は臨床効果解析対象例から臨床検査不備の 9 例を除外し、臨床効果不採用で副作用が発現した 1 例を加えた 130 例であった。

#### 2. 患者背景因子

臨床効果解析対象症例 138 例の各背景因子の分布について 3 群間の均一性を検討した。

##### 1) 診断名

小委員会と主治医の合意により決定された診断名に基づき、解析対象は慢性気管支炎とその他に層別された。慢性気管支炎 70 例 (200 mg 群 23 例, 300 mg 群 29 例, ENX 群 18 例)、その他 68 例 (200 mg 群 25 例, 300 mg 群 19 例, ENX 群 24 例) であり、3 群間の疾患分布に有意な偏りは認められなかった (Table 6)。

##### 2) 性、年齢、感染症の重症度など

患者の性、年齢、入院・外来、感染症の重症度、基礎疾患・合併症、抗生剤直前治療歴、併用薬について 3 群間の症例分布に有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

##### 3) 臨床症状、臨床検査値

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、白血球数、赤沈、CRP のいずれについても 3 群間に有意な偏りは認められなかった (Table 8)。

##### 4) 起炎菌および薬剤感受性

臨床効果解析対象とした 138 例中、起炎菌が検出された症例は 77 例 (200 mg 群 27 例, 300 mg 群 24 例, ENX 群 26 例) であり、単独菌感染がほとんどで、これらの症例から延べ 91 株が検出されたが、分離菌株数の分布についても 3 群間に有意な偏りは認められなかった (Table 9)。

起炎菌の種類は *Streptococcus pneumoniae* 25 株 (200 mg 群 8 株, 300 mg 群 9 株, ENX 群 8 株)、*Haemophilus influenzae* 36 株 (200 mg 群 14 株, 300 mg 群 7 株, ENX 群 15 株)、*Branhamella catar-*

Table 4. Case distribution

Total no. of patients				SPFX200	SPFX300	ENX	148

Efficacy	No. of patients included in statistical analysis (138)	SPFX200	SPFX300	ENX	48	48	42
	No. of patients excluded from statistical analysis (10)	SPFX200	SPFX300	ENX	5	1	4
Side effect	No. of patients included in statistical analysis (146)	SPFX200	SPFX300	ENX	52	49	45
	No. of patients excluded from statistical analysis (2)	SPFX200	SPFX300	ENX	1	0	1
Laboratory finding	No. of patients included in statistical analysis (135)	SPFX200	SPFX300	ENX	46	47	42
	No. of patients excluded from statistical analysis (13)	SPFX200	SPFX300	ENX	7	2	4
Usefulness	No. of patients included in statistical analysis (130)	SPFX200	SPFX300	ENX	44	46	40
	No. of patients excluded from statistical analysis (18)	SPFX200	SPFX300	ENX	9	3	6

Table 5. Reasons for exclusion from clinical efficacy

Reasons	No. of patients	SPFX200	SPFX300	ENX	Statistical analysis
Disease not included in protocol*	2	1		1	NS
Unclear signs and symptoms of infections	2	2			
Concomitant medication with steroid	1	1			
Discontinued due to side effects	1	1			
Use of new quinolone up to the day before starting the test	3		1	2	
Not visited after initial consultation	1			1	
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	

\*pneumonia (SPFX 200), tuberculosis (ENX)

Table 6. Diagnosis judged by the committee

Diagnosis	No. of patients	SPFX200	SPFX300	ENX	Statistical analysis
Chronic bronchitis	70	23	29	18	NS
Bronchiectasis with infection	32	10	11	11	
Diffuse panbronchiolitis	11	3	3	5	
Bronchial asthma with infection	12	4	2	6	
Pulmonary emphysema with infection	6	4	1	1	
Pulmonary fibrosis with infection	6	3	2	1	
Pneumoconiosis with infection	1	1			
Total	138	48	48	42	

Table 7. Patient characteristics

Characteristics		Treatment group			Statistical analysis
		SPFX200	SPFX300	ENX	
Sex	male	29	26	27	NS
	female	19	22	15	
Age (years)	~19	2		1	NS
	20~29	1		1	
	30~39	3	2	3	
	40~49	6	4	7	
	50~59	5	9	6	
	60~69	11	15	11	
	70~79	18	15	11	
80~	2	3	2		
In/out patients	out	32	31	30	NS
	in	15	14	11	
	other	1	3	1	
Severity of illness	mild	41	38	32	NS
	moderate	7	10	10	
Underlying disease and/or complication	no	27	23	17	NS
	yes	21	25	25	
Pretreatment with antimicrobial agents	no	34	36	31	NS
	yes	14	12	11	
Concomitant drugs	no	13	17	16	NS
	yes	35	31	26	

*rhalis* 6 株 (各群 2 株), *Klebsiella pneumoniae* 5 株 (200 mg 群と 300 mg 群各 2 株, ENX 群 1 株), *Pseudomonas aeruginosa* 12 株 (200 mg 群 3 株, 300

mg 群 7 株, ENX 群 2 株), その他 7 株 (*Staphylococcus aureus*, *Branhamella* sp., *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter*



Table 8. Patient characteristics

Items		Treatment group			Statistical analysis
		SPFX200	SPFX300	ENX	
Body temperature (°C)	< 37	25	20	24	NS
	37~<38	18	19	13	
	38~<39	4	7	5	
	≥39	1	1		
	unknown		1		
Cough	-		2		NS
	+	26	26	23	
	#	22	20	19	
Volume of sputum	-			1	NS
	+	15	12	12	
	#	27	29	25	
	#	6	7	4	
Property of sputum	-			1	NS
	M		1		
	PM	21	14	15	
	P	27	33	26	
Dyspnea	-	33	34	27	NS
	+	12	11	13	
	#	3	3	2	
Chest pain	-	44	43	40	NS
	+	3	5	2	
	#	1			
Rales	-	14	12	18	NS
	+	24	30	15	
	#	10	6	9	
Dehydration	-	46	47	40	NS
	+	2	1	2	
Cyanosis	-	48	47	41	NS
	+		1	1	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	< 8,000	20	17	15	NS
	8,000~<12,000	20	22	17	
	12,000~<20,000	7	9	9	
	≥20,000			1	
	unknown	1			
ESR (mm/h)	≤19	10	8	12	NS
	20~39	14	11	16	
	40~59	5	10	9	
	≥60	12	13	3	
	unknown	7	6	2	
CRP	-	10	6	5	NS
	±~3+	26	32	26	
	4+~5+	4	6	5	
	≥6+	7	3	5	
	unknown	1	1	1	

Table 9. Distribution of causative organisms

Causative organisms	No. of strains	Treatment group			Statistical analysis
		SPFX200	SPFX300	ENX	
<i>S. aureus</i>	1			1	NS
<i>S. pneumoniae</i>	25	8	9	8	
<i>H. influenzae</i>	36	14	7	15	
<i>B. catarrhalis</i>	6	2	2	2	
<i>Branhamella</i> sp.	1		1		
<i>K. pneumoniae</i>	5	2	2	1	
<i>K. aerogenes</i>	1			1	
<i>E. cloacae</i>	2	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	12	3	7	2	
<i>S. marcescens</i>	1			1	
<i>A. anitratus</i>	1	1			
Total	91	31	29	31	

Table 10. Clinical efficacy judged by the committee

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor	undecided		
SPFX200	48	2	33	11	2		72.9	NS
SPFX300	48		35	9	3	1	72.9	
ENX	42	1	29	6	6		71.4	

*anitratus* 各々 1 株, *Enterobacter cloacae* 2 株) であった。

起炎菌と推定されたこれら 91 株中, MIC が測定された 29 株の成績を Fig. 1 に示した。SPFX の MIC は  $\leq 0.025$  から  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に分布し,  $\text{MIC}_{80}$  は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であった。一方, ENX では  $0.1$  から  $12.5 \mu\text{g/ml}$  に分布し,  $\text{MIC}_{80}$  は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  であった。このうち SPFX の MIC が高値を示したものは *P. aeruginosa* 3 株 (MIC :  $3.13 \mu\text{g/ml}$  2 株,  $6.25 \mu\text{g/ml}$  1 株) と *K. pneumoniae* 1 株 (MIC :  $3.13 \mu\text{g/ml}$ ) であった。

3. 小委員会判定による臨床効果

1) 全症例における臨床効果

小委員会判定による臨床効果を Table 10 に示した。

全症例では 200 mg 群 48 例中著効 2 例, 有効 33 例, やや有効 11 例, 無効 2 例で有効率 (著効+有効) は 72.9%, 300 mg 群 48 例中有効 35 例, やや有効 9 例, 無効 3 例, 判定不能 1 例で有効率 72.9%, ENX 群

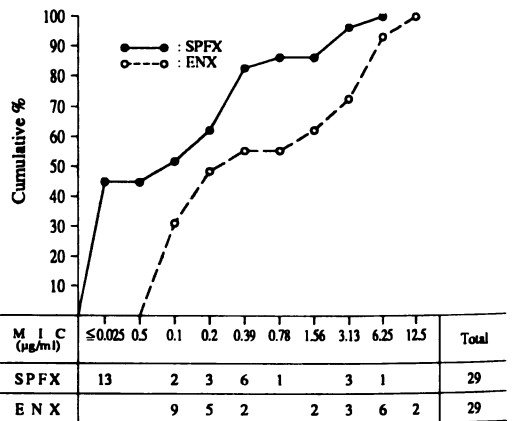


Fig. 1. MIC distribution of causative organisms

42 例中著効 1 例, 有効 29 例, やや有効 6 例, 無効 6 例で有効率 71.4% であり, 3 群間に有意差は認められなかった。

Table 11. Clinical efficacy judged by the committee

Items		Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate(%)	Statistical analysis	
				excellent	good	fair	poor	undecided			
Diagnosis	chronic bronchitis	SPFX200	23		16	5	2		69.6	NS	
		SPFX300	29		24	4		1	82.8		
		ENX	18		14	3	1		77.8		
	others	SPFX200	25	2	17	6			76.0		NS
		SPFX300	19		11	5	3		57.9		
		ENX	24	1	15	3	5		66.7		
Severity	mild	SPFX200	41		28	11	2		68.3	NS	
		SPFX300	38		28	7	2	1	73.7		
		ENX	32	1	20	5	6		65.6		
	moderate	SPFX200	7	2	5				100		H=6.23 (p=0.0444) (SPFX200>SPFX300 <sup>1)</sup> (p<0.05)
		SPFX300	10		7	2	1		70.0		
		ENX	10		9	1			90.0		
Underlying disease and/or complication	no	SPFX200	27	2	17	8			70.4	NS	
		SPFX300	23		17	5	1		73.9		
		ENX	17	1	12	1	3		76.5		
	yes	SPFX200	21		16	3	2		76.2		NS
		SPFX300	25		18	4	2	1	72.0		
		ENX	25		17	5	3		68.0		
Pretreatment with antimicrobial agents	no	SPFX200	34	1	25	7	1		76.5	NS	
		SPFX300	36		26	7	2	1	72.2		
		ENX	31	1	21	5	4		71.0		
	yes	SPFX200	14	1	8	4	1		64.3		NS
		SPFX300	12		9	2	1		75.0		
		ENX	11		8	1	2		72.7		

<sup>1)</sup>Dunn multiple comparison

## 2) 層別解析

### (1) 診断名別臨床効果

疾患別には慢性気管支炎とその他に層別して検討した。慢性気管支炎では 200 mg 群 23 例中有効 16 例, 300 mg 群 29 例中有効 24 例, ENX 群 18 例中有効 14 例で有効率はそれぞれ 69.6%, 82.8%, 77.8% であり, 3 群間に有意差は認められなかったが, 300 mg 群の有効率が最も高かった。

その他の疾患では 200 mg 群 25 例中著効 2 例, 有効 17 例, 300 mg 群 19 例中有効 11 例, ENX 群 24 例中著効 1 例, 有効 15 例で有効率はそれぞれ 76.0%, 57.9%, 66.7% であり, 3 群間に有意差は認められなかった (Table 11)。

### (2) 重症度別臨床効果

感染症の重症度を軽症と中等症に層別して検討した。軽症例では 200 mg 群 41 例中有効 28 例, 300 mg 群では 38 例中有効 28 例, ENX 群では 32 例中著効 1 例, 有効 20 例で有効率はそれぞれ 68.3%, 73.7%, 65.6% であり, 3 群間に有意差は認められなかった。

一方, 中等症では 200 mg 群の成績が 300 mg 群より有意 ( $p < 0.05$ ) に高かったが, 症例数が 7~10 例と少なく, 本質的に差があるとは考えられなかった (Table 11)。

### (3) 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

基礎疾患・合併症の有無では, 基礎疾患・合併症「無」の場合の有効率は 200 mg 群で 70.4%, 300 mg 群で 73.9%, ENX 群で 76.5% であり, また, 「有」の場合でも有効率はそれぞれ 76.2%, 72.0%, 68.0% と

ほぼ同様の成績であり、いずれについても3群間に有意差はなかった (Table 11)。

#### (4) 抗生剤直前治療の有無別臨床効果

抗生剤直前治療歴の有無で検討した。直前治療「無」の場合の有効率は200 mg 群で76.5%, 300 mg 群で72.2%, ENX 群で71.0%, また「有」の場合でも有効率はそれぞれ64.3%, 75.0%, 72.7%で直前治療「有」の200 mg 群の成績がやや低かったが、全体的にはほぼ同様の成績であり、いずれも3群間に有意差は認められなかった (Table 11)。

#### (5) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別臨床効果を Table 12 に示した。

グラム陽性菌では *S. pneumoniae* の検出率が高く、有効率は200 mg 群87.5%, 300 mg 群88.9%, ENX 群87.5%であった。グラム陰性菌では *H. influenzae* が多く検出され、有効率は200 mg 群92.9%, 300 mg 群100%, ENX 群86.7%であった。その他では *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* が比較的多く検出されたが、*P. aeruginosa* 検出例の有効率が低率であり、グラム陰性菌全体では200 mg 群78.3%, 300 mg 群60.0%, ENX 群68.2%であった。全体での有効率は200 mg 群80.6%, 300 mg 群69.0%, ENX 群74.2%であり、3群間に有意差は認められなかった。

#### 3. 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別細菌学的効果を Table 13 に示した。

*S. pneumoniae* の菌消失率は200 mg 群100%, 300 mg 群87.5%, ENX 群42.9%で200 mg 群はENX 群に比較し有意 ( $p < 0.05$ ) に高かった。*H. influenzae* の菌消失率は200 mg 群, 300 mg 群ともに100%, ENX 群では86.7%であり、3群間に有意差は認められなかった。しかし *P. aeruginosa* の消失率は40~66.7%とやや低く、グラム陰性菌全体では200 mg 群81.0%, 300 mg 群75.0%, ENX 群72.7%, 全体での消失率は200 mg 群85.7%, 300 mg 群79.2%, ENX 群66.7%であり、いずれも3群間に有意差は認められなかった。

#### 4. 主治医判定による臨床効果

主治医判定による臨床効果を Table 14 に示した。全症例では200 mg 群48例中著効2例, 有効37例, やや有効8例, 判定不能1例で有効率81.3%, 300 mg 群48例中著効4例, 有効36例, やや有効6例, 無効1例, 判定不能1例で有効率83.3%, ENX 群では42例中著効2例, 有効31例, やや有効4例, 無効5例で有効率78.6%であり、3群間に有意差は認められなかつ

た。

#### 5. 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用の発現頻度とその内容を Table 15 に示した。200 mg 群では52例中4例 (7.7%), 300 mg 群では49例中6例 (12.2%), ENX 群では45例中5例 (11.1%) に副作用が発現したが、3群間の発現頻度に有意差は認められなかった。副作用の内容としては200 mg 群で発疹3例, 上腹部痛1例, 300 mg 群で不眠, 不眠・食欲不振, 発疹, 光線過敏症, 嘔気, 四肢しびれ感がそれぞれ1例, ENX では頭重感・上肢のしびれ感・両下肢の脱力感, 発疹, 食欲不振, 胃部不快感, 体熱感がそれぞれ1例であった。

このうち、投与中止は200 mg 群の発疹と上腹部痛の2例, 300 mg 群の光線過敏症と四肢しびれ感の2例, ENX 群の発疹と頭重感・上肢のしびれ感・両下肢の脱力感の2例の計6例であった。

臨床検査値異常の発現頻度とその内容を Table 16 に示した。200 mg 群では48例中6例 (13.0%), 300 mg 群では47例中5例 (10.6%), ENX 群では42例中5例 (11.9%) に検査値異常が認められたが、3群間の発現頻度に有意差は認められなかった。臨床検査値異常の内容は Table 16 に示す如く、好酸球増多, クームス陽性化, GOT, GPT 上昇, 血清クレアチニン上昇, 尿蛋白増加, 尿沈渣赤血球増加などであったがいずれも軽度なものであった。

なお、これらの副作用ならびに検査異常値は投与中止あるいは試験終了後に回復している。

#### 6. 小委員会判定による有用性

小委員会により Table 2 の基準に基づいて判定された有用性を Table 17 に示した。200 mg 群では44例中有用30例, やや有用11例, 有用でない3例, 300 mg 群では46例中有用32例, やや有用10例, 有用でない4例, ENX 群では40例中有用28例, やや有用5例, 有用でない7例で、有用率は各々68.2%, 69.6%, 70.0%であり、3群間に有意差は認められなかった。

#### 7. 主治医判定による有用性

主治医判定による有用性を Table 18 に示した。200 mg 群では44例中極めて有用1例, 有用36例, やや有用5例, 有用性なし2例, 300 mg 群では46例中極めて有用3例, 有用34例, やや有用7例, 有用性なし2例, ENX 群では40例中極めて有用1例, 有用29例, やや有用5例, 有用性なし5例で有用率は各々84.1%, 80.4%, 75.0%であり、3群間に有意差は認められなかった。

Table 12. Clinical efficacy judged by the committee

Causative organisms	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
<i>S. aureus</i>	SPFX200 SPFX300 ENX	1		1				-
<i>S. pneumoniae</i>	SPFX200	8	1	6	1			NS
	SPFX300	9		8	1			
	ENX	8		7	1			
sub-total	SPFX200	8	1	6	1			NS
	SPFX300	9		8	1			
	ENX	9		8	1			
<i>H. influenzae</i>	SPFX200	14	1	12		1	92.9	NS
	SPFX300	7		7				
	ENX	15	1	12	1	1	86.7	
<i>B. catarrhalis</i>	SPFX200	2		1	1			-
	SPFX300	2		2				
	ENX	2		1		1		
<i>Branhamella</i> sp.	SPFX200 SPFX300 ENX	1			1			-
<i>K. pneumoniae</i>	SPFX200	2		1		1		-
	SPFX300	2		2				
	ENX	1				1		
<i>K. aerogenes</i>	SPFX200 SPFX300 ENX	1				1		-
<i>E. cloacae</i>	SPFX200	1		1				-
	SPFX300 ENX	1			1			
<i>P. aeruginosa</i>	SPFX200	3		2	1			-
	SPFX300	7		1	4	2		
	ENX	2			1	1		
<i>S. marcescens</i>	SPFX200 SPFX300 ENX	1		1				-
<i>A. anitratus</i>	SPFX200 SPFX300 ENX	1			1			-
sub-total	SPFX200	23	1	17	3	2	78.3	NS
	SPFX300	20		12	6	2	60.0	
	ENX	22	1	14	2	5	68.2	
Total	SPFX200	31	2	23	4	2	80.6	NS
	SPFX300	29		20	7	2	69.0	
	ENX	31	1	22	3	5	74.2	

Table 13. Bacteriological efficacy judged by the committee

Causative organisms	Treatment group	No. of strains	Bacteriological efficacy			Eradication rate (%)	Statistical analysis
			eradicated	decreased	persisted		
<i>S. aureus</i>	SPFX200 SPFX300 ENX	1	1				-
<i>S. pneumoniae</i>	SPFX200	7	7			100	$\chi^2 = 7.256$ ( $p = 0.0286$ ) (SPFX200 > ENX <sup>1)</sup> ( $p < 0.05$ )
	SPFX300	8	7		1		
	ENX	7	3		4		
sub-total	SPFX200	7	7			86.7	NS
	SPFX300	8	7		1		
	ENX	8	4		4		
<i>H. influenzae</i>	SPFX200	12	12			86.7	NS
	SPFX300	6	6				
	ENX	15	13		2		
<i>B. catarrhalis</i>	SPFX200	2	2				-
	SPFX300	2	2				
	ENX	2	2				
<i>Branhamella</i> sp.	SPFX200 SPFX300 ENX	1	1				-
<i>K. pneumoniae</i>	SPFX200	2			2		-
	SPFX300	1	1				
	ENX	1			1		
<i>K. aerogenes</i>	SPFX200 SPFX300 ENX	1			1		-
<i>E. cloacae</i>	SPFX200	1	1				-
	SPFX300	1			1		
	ENX						
<i>P. aeruginosa</i>	SPFX200	3	2		1		-
	SPFX300	5	2		3		
	ENX	2			2		
<i>S. marcescens</i>	SPFX200 SPFX300 ENX	1	1				-
<i>A. anitratus</i>	SPFX200	1			1		-
	SPFX300						
	ENX						
sub-total	SPFX200	21	17		4	81.0	NS
	SPFX300	16	12		4		
	ENX	22	16		6		
Total	SPFX200	28	24		4	85.7	NS
	SPFX300	24	19		5		
	ENX	30	20		10		
						79.2	
						66.7	

<sup>1)</sup> Dunn multiple comparison

Table 14. Clinical efficacy judged by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor	undecided		
SPFX200	48	2	37	8		1	81.3	NS
SPFX300	48	4	36	6	1	1	83.3	
ENX	42	2	31	4	5		78.6	

Table 15. Side effects judged by the committee

Treatment group	SPFX200	SPFX300	ENX	Statistical analysis
No. of patients	52	49	45	NS
No. of patients with side effects (%)	4 (7.7)	6 (12.2)	5 (11.1)	
Side effects				
Insomnia		1		
Insomnia · anorexia		1		
Headache dull · numbness of upper extremities · weakness of lower extremities			1	
Rash	3	1	1	
Photosensitivity		1		
Anorexia			1	
Stomach discomfort			1	
Nausea		1		
Epigastralgia	1			
Hot feeling generalized			1	
Numbness of limbs		1		

### Ⅲ. 考 察

ニューキノロン系抗菌剤 SPFX の呼吸器感染症に対する至適用量を客観的に評価する目的で二重盲検比較試験を実施した。投与量は呼吸器感染症の主要な起炎菌として分離頻度の高い *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* などに対する本剤の抗菌力ならびに体内動態、また、初期第二相試験における臨床効果、安全性等を考慮して 1 日量

200 mg (分 1) と 300 mg (分 1) とした。なお、本剤の臨床効果を既存の薬剤と比較する意味で対照として enoxacin (ENX) 600 mg (分 3) 群を設けた。

対象疾患は呼吸器感染症の中でも難治性要素が強く、起炎菌の検出が比較的容易と考えられる慢性気道感染症とした。

総投与症例は 148 例 (200 mg 群 53 例, 300 mg 群 49 例, ENX 群 46 例) で、このうち小委員会において解

Table 16. Abnormal laboratory findings judged by the committee

Treatment group	SPFX200	SPFX300	ENX	Statistical analysis
No. of patients	46	47	42	NS
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	6 (13.0)	5 (10.6)	5 (11.9)	
Abnormal laboratory findings				
Eosinocyte ↑	3	1	2	
Eosinocyte · GPT ↑		1		
Eosinocyte ↑ · positive in Coombs' test	1			
GOT ↑		1		
GPT ↑		1	2	
GOT · GPT ↑		1		
s-Creatinine ↑	1			
Protein in urine ↑			1	
RBC in urine ↑	1			

Table 17. Usefulness judged by the committee

Treatment group	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical analysis
		markedly useful	useful	slightly useful	useless		
SPFX200	44		30	11	3	68.2	NS
SPFX300	46		32	10	4	69.6	
ENX	40		28	5	7	70.0	

Table 18. Usefulness judged by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical analysis
		markedly useful	useful	slightly useful	useless		
SPFX200	44	1	36	5	2	84.1	NS
SPFX300	46	3	34	7	2	80.4	
ENX	40	1	29	5	5	75.0	

析対象と判定された症例は138例(200mg群48例, 300mg群48例, ENX群42例)であり, これらの症例の背景因子には3群間に有意な偏りは認められなかった。

小委員会判定による臨床効果は, 全症例で200mg群72.9%, 300mg群72.9%, ENX群71.4%の有効率であり, 慢性気道感染症の約半数を占める慢性気管支炎に限ってみると, その有効率は200mg群69.6%, 300mg群82.8%, ENX群77.8%で300mg群が最も高かった。その他の疾患では200mg群76.0%, 300mg群57.9%, ENX群66.7%で200mg群が高かった

が, その理由は, 有意差はないが300mg群で*H. influenzae*の検出例が少なく, 反対に*P. aeruginosa*検出例が多かったためと考えられる。

安全性については, 200mg群で7.7%, 300mg群で12.2%, ENX群で11.1%の副作用の発現が認められた。また, 臨床検査値異常は200mg群で13.0%, 300mg群で10.6%, ENX群で11.9%に認められたが, いずれも3群間に有意差は認められなかった。これらの検査値異常発現頻度は, 従来のこの系統の薬剤の臨床試験における成績と比較して特に高いとは考えられず<sup>6)</sup>, 副作用ならびに臨床検査値異常はいずれも投与中止ある



## Appendix. Collaborating institutes

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital  
 Department of Internal Medicine, Hokushin Hospital  
 Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital  
 Diseases of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital  
 The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine  
 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University  
 Division of Respiratory Diseases, Toranomom Hospital  
 Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College  
 Department of Internal Medicine, Doai-Kinen Hospital  
 Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and School of Hygienic Hospital  
 Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Diseases Center  
 The First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University  
 Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital  
 Department of Internal Medicine, Tane General Hospital  
 The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University  
 The Third Department of Internal Medicine, Tottori University, School of Medicine  
 Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School  
 Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital  
 The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University  
 Department of Internal Medicine, JR Hiroshima General Hospital  
 First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University  
 Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita  
 The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University  
 Department of Internal Medicine, Sasebo Municipal General Hospital  
 Department of Internal Medicine, Isahaya General Hospital  
 Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Medical Center  
 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus  
 Department of Internal Medicine, Nakagami Hospital

いは試験終了により速やかに消失していることから、特に臨床問題となるものはなかった。

小委員会による有用性判定では 200 mg 群 68.2%、300 mg 群 69.6%、ENX 群 70.0% の有用率で 3 群間に有意差は認められず、SPFX の 200 mg ~ 300 mg 分 1 投与は ENX の 1 日 600 mg (分 3) 投与に匹敵する成績であった。

以上、慢性気道感染症に対する sparfloxacin の至適用量について二重盲検比較試験で客観的に評価した結果、全症例では 200 mg 群と 300 mg 群はほぼ同等の成績であったが、慢性気道感染症の半数以上を占めかつ薬効評価の上で適切と考えられる慢性気管支炎<sup>1)</sup>のみについて検討した結果、有意差はないものの 300 mg 群の成績が最も優れていたこと、さらに安全性ならびに有用性は 200 mg 群と 300 mg 群ではほとんど差は認められなかったことから、難治性要素の強い慢性気管支炎など慢性気道感染症に対しては 1 日 300 mg (分 1) 投与が適

当と思われた。しかし、2 用量とも ENX 群と同等かそれ以上の成績であったことより、本剤は通常の呼吸器感染症に対しては 1 日 200 mg (分 1) でも十分臨床効果が期待できるものと考えられる。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 3) 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

- 4) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28 th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. Oct. 23 ~ 26, Los Angeles, 1988
- 5) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29 : 76 ~79, 1981
- 6) 副島林造, 他：呼吸器感染症に対する lomefloxacin (NY-198, LFLX) の用量設定試験。Chemotherapy 37 : 776~795, 1989
- 7) 副島林造：本邦におけるこれからの臨床評価のあり方—特に呼吸器感染症について。最新医学 44 : 2481~2489, 1989

## A DOSE-FINDING COMPARATIVE STUDY ON SPARFLOXACIN (SPFX) IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Rinzo Soejima, Hiroshi Kawane, Niro Okimoto and Osamu Tatara  
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School  
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

Akira Saito, Ichiro Nakayama and Masumi Tomizawa  
College of Medical Technology, Hokkaido University and Related Hospitals

Kotaro Oizumi\* and Akira Watanabe  
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,  
Tohoku University  
(\*The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine)

Izumi Hayashi\*\*  
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital  
(\*\*Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital)

Nobuki Aoki  
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Jingoro Shimada, Atsushi Saito, Kohya Shiba,  
Masanobu Kaji, Masaki Yoshida and Osamu Sakai  
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Hiroyuki Kobayashi and Takashi Inoue  
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

Koichiro Nakata, Tatsuo Nakatani, Yoshitaka Nakamori,  
Naohiko Chonabayashi, Kohji Narui and Eiyasu Tuboi  
Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Kihachiro Shimizu and Junichi Katahira  
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

Kaoru Shimada, Yasuyuki Sano and Yasufumi Miyamoto  
Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science,  
University of Tokyo and Related Hospital

Fumio Matsumoto and Takero Imai  
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing  
and School of Hygienic Hospital

Shigeki Odagiri and Kaneo Suzuki  
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory  
and Respiratory Disease Center

Toshihiko Takeuchi, Yoshimitsu Hayashi and Hidekazu Hanaki  
The First Department of Internal Medicine, Medical School,  
Nagoya City University and Related Hospital

Fumio Miki  
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa  
The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto, Yuji Sugimoto and Hidemi Teramoto  
The Third Department of Internal Medicine, Tottori University, School of Medicine

Toshiharu Matsushima and Makoto Kimura  
Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Kenji Hasegawa, Michio Yamakido, Shunsuke Takami and Yukio Nishimoto  
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Hiroshima University and Related Hospital

Yosiro Sawae  
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Hiroyuki Nagai and Jun Goto  
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Kohei Hara, Shigeru Kono, Yasumasa Doutsu, Takashige Miyazaki,  
Akira Sakamoto, Koichi Watanabe, Sadahiro Asai and Hideo Mashimoto  
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Nagasaki University and Related Hospitals

Keizo Matsumoto and Kazunori Oishi  
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Atsushi Saito and Yuei Irabu  
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
University of the Ryukyus and Related Hospital

Keizo Yamaguchi\*\*\* and Kazuyuki Sugawara  
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital  
(\*\*\*Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University)

Mituyoshi Nakashima  
Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

A dose-finding study on sparfloxacin (SPFX : AT-4140), a new quinolone antimicrobial, was conducted by the double blind comparative design in patients with chronic respiratory tract infections. The patients were classified into three groups. Namely, SPFX 200 group was administered SPFX in a daily dose of 200 mg, SPFX 300 group received a daily dose of 300 mg SPFX, and ENX group received enoxacin (ENX), as a control, in a daily dose of 600 mg (200 mg  $\times$  3).

The total number of patients enrolled in the trial was 148, of which 138 cases (48, 48, and 42 in SPFX 200, SPFX 300, and ENX groups, respectively), and 146 cases (52, 49 and 45 as grouped and ordered above), were evaluable by the committee for clinical efficacy and side effects, respectively.

1) The backgrounds of patients were well-balanced among the three groups.

2) The clinical efficacy rates were 72.9% for SPFX 200, 72.9% for SPFX 300, and 71.4% for ENX. In patients with only chronic bronchitis, the efficacy rate was 69.6%, 82.8% and 77.8%, respectively. The efficacy rate was highest in SPFX 300 group, but there was no significant difference among the three groups.

3) The bacterial eradication rates were 85.7%, 79.2% and 66.7%, without any significant difference in the three groups.

4) In the safety evaluation, the side effect rates were 7.7%, 12.2% and 11.1%, and the abnormal laboratory findings rates were 13.0%, 10.6% and 11.9%. There were no significant differences in the two safety evaluations.

5) The usefulness rates were 68.2%, 69.6% and 70.0%, without any significant difference among the three groups.

These results indicate that SPFX in a daily dose of 200 mg and 300 mg, and 600 mg daily ENX in three 200 mg doses, are almost equivalent in both efficacy and safety for patients with chronic respiratory tract infections.

However, among the three groups tested, a 300 mg dosage of SPFX was most excellent in patients with only chronic bronchitis. Therefore, the 300 mg daily dose was considered to be an appropriate medication for such intractable chronic respiratory tract infections.