

慢性気道感染症に対する sparfloxacin (SPFX) と  
ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験成績

副島林造<sup>1)</sup>・川根博司

沖本二郎・多田羅治

川崎医科大学呼吸器内科\*

武部和夫・田村豊一

弘前大学医学部第三内科および関連施設

大泉耕太郎<sup>2)</sup>・渡辺 彰

佐藤和男・滝沢茂夫

東北大学抗酸菌病研究所内科および関連施設

(\*現 久留米大学医学部第一内科)

島田 馨<sup>3)</sup>・佐野靖之・宮本康文

東京大学医学研究所感染症免疫内科および関連施設

谷本普一<sup>3)</sup>・小松崎克己・田辺 修・小原一夫

東京慈恵会医科大学第四内科

小林宏行<sup>3)</sup>

杏林大学医学部第一内科

勝 正孝・大石 明・広瀬 寛

国立霞ヶ浦病院内科

可部順三郎・有岡 仁

国立病院医療センター呼吸器科

松本文夫<sup>3)</sup>

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

荒川正昭・和田光一

新潟大学医学部第二内科

青木信樹

新潟市社会事業協会信楽園病院内科

佐藤篤彦・谷口正実・岩田政敏

浜松医科大学第二内科および関連施設

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関連施設

久世文幸・池田宣昭・坂東憲司・稲葉直雄

小田芳郎・鍵岡 朗・岩田猛邦・種田和清

望月吉郎・日下昌平・石田 直

田中栄作・中谷光一

京都大学胸部疾患研究所第一内科および関連施設

三木文雄<sup>3)</sup>

多根病院内科

螺良英郎・中川 勝

国立療養所刀根山病院内科

山木戸道郎・長谷川健司

広島大学医学部第二内科

西本幸男・高見俊輔・柳田実郎

西日本旅客鉄道株式会社広島鉄道病院内科

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

廣瀬隆士・松尾信一

国立療養所南福岡病院内科

篠田 厚・石橋凡雄・高本正祇

国立療養所大牟田病院内科

山田穂積・加藤 収

佐賀医科大学内科

原 耕平<sup>3)</sup>

長崎大学医学部第二内科

松本慶蔵<sup>3)</sup>

長崎大学熱帯医学研究所内科

斎藤 厚・伊良部勇策・城間健治

琉球大学医学部第一内科および関連施設

中島光好<sup>2)</sup>

浜松医科大学薬理学教室

賀来満夫・菅原和行

長崎大学医学部附属病院検査部

<sup>1)</sup> 論文執筆者, <sup>2)</sup> コントローラー, <sup>3)</sup> 小委員会委員

Sparfloxacin (SPFX) の慢性気道感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で ofloxacin (OFLX) を対照薬とした二重盲検群間比較試験を実施した。用法用量は SPFX では 1 日 1 回 300 mg, OFLX では 1 回 200 mg を 1 日 3 回、原則として 14 日間経口投与し、以下の成績を得た。

1) 総投与症例数は 185 例 (SPFX 群 97 例, OFLX 群 88 例) であり、小委員会判定により有効性評価対象として採用された症例数は 157 例 (SPFX 群 84 例, OFLX 群 73 例)、副作用評価対象症例数は 174 例 (SPFX 群 94 例, OFLX 群 80 例)、臨床検査値評価対象症例数は 182 例 (SPFX 群 87 例, OFLX 群 75 例)、有用性評価対象症例数は 163 例 (SPFX 群 86 例, OFLX 群 77 例) であった。除外・脱落症例の割合および有効性評価対象疾患の患者背景因子には本試験前化学療法の有無別症例分布を除いて、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

2) 小委員会判定による有効率は SPFX 群で 82.1% (69/84), OFLX 群で 83.6% (61/73)、主治医判定の有効率はそれぞれ 76.2% (64/84) と 79.5% (58/73) であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3) 細菌学的効果は SPFX 群で 84.2% (32/38), OFLX 群で 77.4% (24/31) であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4) 副作用発現率は SPFX 群で 13.8% (13/94), OFLX 群で 15.0% (12/80)、臨床検査値の異常発現率はそれぞれ 13.8% (12/87) と 16.0% (12/75) であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5) 小委員会判定による有用率は SPFX 群で 70.9% (61/86), OFLX 群で 77.9% (60/77)、主治医判定の有用率はそれぞれ 70.9% (61/86) と 72.7% (56/77) であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、SPFX 1 日 300 mg 投与は OFLX 1 回 200 mg 1 日 3 回投与と同様に慢性気道感染症に対して有用な薬剤であることが確認された。

**Key words :** Sparfloxacin, AT-4140, Ofloxacin, 慢性気道感染症, 二重盲検比較試験

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の合成抗菌剤で、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点にある。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌をはじめとしてマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ、結核菌、非定型抗酸菌等に対して強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。特に、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含む *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* 等の呼吸器感染症の主要な菌に対する抗菌力が増強されている点は注目に値する。

また、本剤は吸収、組織移行も良好であり、そのことを反映して、動物における *in vivo* 効果も優れている<sup>2)</sup>。ヒトにおける体内動態<sup>1)</sup>の検討では、血中濃度のピークは投与後約 4 時間にあり、血中からの消失半減期も 16 時間と長いことより、1 日 1 ~ 2 回の投与で有効性が期待される薬剤である。

我々は本試験に先だって、慢性気道感染症を対象に、

用量設定試験を二重盲検法により実施した<sup>3)</sup>。その結果、慢性気管支炎に限定すれば、SPFX 200 mg の有効率が 69.6% (16/23) であったのに対し、300 mg のそれは 82.8% (24/29) という高い成績が得られている。一方、新薬シンポジウム時の成績<sup>1)</sup>では、呼吸器感染症全体の効果は 570 例中著効 98 例、有効 383 例で、有効率 84.4% であり、肺炎の有効率は 85.6% (154/180)、慢性気道感染症では 81.8% (233/285) という優れた効果が報告されている。

以上の一般臨床試験および用量設定試験の成績に基づき、今回慢性気道感染症に対する SPFX の有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で ofloxacin (OFLX) を対照薬とした群間比較試験を二重盲検法により実施したので、以下にその成績を報告する。

## I. 対象ならびに試験方法

### 1. 対象疾患と対象患者の条件

1989 年 11 月から 1991 年 1 月までに全国 31 施設(付表)の病院を受診した慢性気道感染症患者で、本試験開

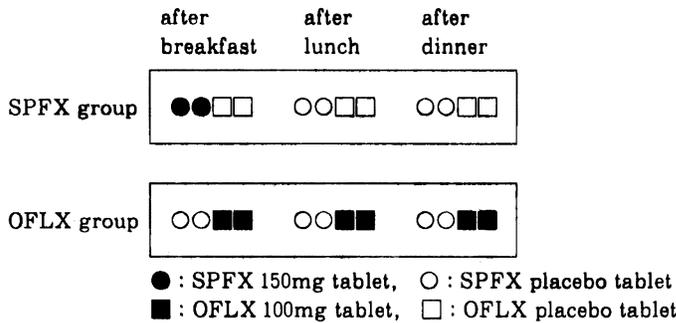


Fig. 1. Package of test drugs

始前に試験参加の同意が得られた患者を対象とした。対象は発熱、膿性痰の咯出、白血球数増多、CRP 陽性化など明らかな感染症状が認められる中等症以下の患者とした。対象疾患としては、慢性気管支炎の急性増悪ならびに感染を伴った気管支拡張症・気管支喘息・肺炎腫・肺線維症などとし、びまん性汎細気管支炎および広範な陳旧性肺結核は極力避けることとした。年齢 16 歳以上の成人で、性別、入院・外来の別は問わないが、確実な経過観察が可能な患者とし、下記のいずれかに該当する症例は対象から除外することとした。

- 1) 重症感染症で経口投与による治療では効果が期待できない症例。
- 2) 重篤な基礎疾患・合併症を有する例で試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な症例。
- 3) 本試験開始前に他の抗菌薬投与がなされ、既に症状が改善しつつある症例。
- 4) 本試験の対象となる感染エピソードに対してニューキノロン系抗菌剤が投与された症例。
- 5) キノロン系抗菌剤にアレルギーの既往のある症例。
- 6) てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある患者。
- 7) 高度の肝あるいは腎機能障害のある症例。
- 8) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人または授乳中の婦人。
- 9) その他、主治医が不相当と判断した症例。

## 2. 試験薬剤

試験薬剤および 1 日投与量は下記のとおりとした。

被験薬剤 : SPFX 1 日 300 mg (150 mg 錠を 2 錠)

対照薬剤 : OFLX 1 日 600 mg (100 mg 錠を 6 錠)

両薬剤は形状および 1 日投与回数異なるため、それぞれの薬剤に対応する外観上識別不能なプラセボ錠を作成し、ダブルダミー法により投与薬剤の識別不能性を保

持した (Fig. 1)。

1 症例分として 14 日分 (42 包) を 1 箱に納め、「AT-RT 錠」と表示した。なお、本試験に使用した SPFX 錠および同プラセボ錠は大日本製薬㈱より、OFLX 錠および同プラセボ錠は第一製薬㈱より提供を受けた。

## 3. 薬剤の割り付けおよび製剤試験

試験薬剤は 4 症例分を 1 組とし、コントローラーが組ごとに SPFX 群と OFLX 群が同数となるように無作為に割り付け、組番を付して各施設に配布した。なお、薬剤割り付け後、コントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について含量試験を含む製剤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、両薬剤とも規格に適合していることが確認された。

コントローラーは試験薬剤の含有量の正確性、両薬剤の識別不能性、無作為割り付け、key code 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、解析対象例の判定、key code 開封後のデータの不変性および解析の保証にあたった。

## 4. 投与量、投与方法ならびに投与期間

試験薬剤は 1 回 1 包 (4 錠) を 1 日 3 回毎食後に投与した。すなわち 1 日投与量は SPFX 群は 300 mg、OFLX 群は 600 mg である。投与期間は原則として 14 日間としたが、治癒もしくは改善のため投与不要と判断した場合、随伴症状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、患者および家族から中止の申し出があった場合、試験薬剤の効果が期待できず無効と判断した場合、あるいはその他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。

ただし、試験薬剤を無効として他剤に変更する場合には、無効の判断は少なくとも 3 日分 (9 包) 以上投与した後に行うこととした。

### 5. 併用薬剤

本比較試験実施中は他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド剤の併用を禁止した。ただし、副腎皮質ステロイド剤については、試験開始7日以前より使用されていて、副腎皮質ステロイド剤投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ試験終了時まで同量の副腎皮質ステロイド剤が継続して投与されている場合はさしつかえないものとした。

非ステロイド性消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、解熱剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤、アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸剤および鉄剤の併用も原則として禁止したが、やむを得ず併用した場合はその内容と併用理由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は併用可とし、吸入療法、殺菌性含嗽剤、トローチ剤などを併用した場合は、その内容と併用理由を調査表に記載することとし、補液、強心剤投与など一般の処置ならびに基礎疾患に対する処置も調査表に記載することとした。

### 6. 症状、所見の観察および臨床検査の実施

#### 1) 症状、所見の観察

観察項目および判定基準は下記のとおりとし、観察および測定は原則として毎日行うこととしたが、少なくとも投与前、投与開始3日後、7日後および14日後の観察、測定は必ず行い、記録することとした。なお、何らかの理由で14日未満で投与を中止した場合、あるいは他剤に変更した場合には、中止時点で必ず観察および測定を行うと共に、可能な限り14日目まで経過観察し、調査表に記載することとした。

観察項目および判定基準

体温：実測値（1日4回測定）

解熱後は1日2回測定でもよいこととした。

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）、-の4段階  
 喀痰（性状）：膿性（P）、粘膿性（PM）、粘性（M）の3段階

呼吸困難：#（起坐呼吸の程度）、+、-の3段階

胸痛：+、-の2段階

胸部ラ音：#、+、-の3段階

チアノーゼ：+、-の2段階

脱水症状：+、-の2段階

#### 2) 臨床検査の実施

臨床検査の実施項目および実施日については Table 1 に示した。

いずれの観察項目および検査項目も所定の日に実施することとしたが、実施不可能な場合には、できるだけ近い前日または翌日に実施することとした。なお、何らかの理由で14日未満で投与を中止した場合、あるいは他剤に変更した場合には、中止時点で必ず観察および検査を行うこととした。また、投薬後に臨床検査値の異常が認められた場合は正常値に復するまで可能な限り追跡調査することとした。

#### 3) 細菌学的検査

投与開始前、投与開始3日後、7日後および14日後（または終了時）に各施設の方法により喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定を行い、起炎菌と交代菌の確定に努めた。起炎菌または交代菌と推定される菌については再同定と共に日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>により SPFX および OFLX の MIC 測定を長崎大学医学部附属病院検査部において実施した。

#### 7. 重症度、効果、副作用と臨床検査値異常ならびに有用性の判定

##### 1) 主治医による評価

各症例を担当した主治医の判断により、対象感染症および基礎疾患・合併症の重症度を軽症、中等症、重症の3段階に、細菌学的効果を消失、減少（部分消失）、不変、菌交代の4段階に、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。さらに、臨床効果と随伴症状、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段階に判定した。

##### 2) 小委員会による判定

試験終了後、コントローラーが試験実施施設名、主治医名、薬剤番号、主治医の臨床効果および有用性判定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において以下の判定を行った。

##### (1) 診断名の確定と解析対象症例の採否

本試験開始前の臨床症状、検査所見と胸部 X 線所見から診断名を確定し、症例ごとに有効性、安全性、有用性などの評価対象としての採否を決定した。

##### (2) 重症度、臨床効果および細菌学的効果の判定

本試験開始前の臨床症状、検査所見および胸部 X 線所見から感染症の重症度を軽症、中等症、重症の3段階に判定した。臨床効果は臨床症状および臨床検査所見の推移を勘案して、著効、有効、やや有効および無効の4段階に判定した。細菌学的効果は起炎菌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段階に判定した。

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Day of treatment		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Items					
Chest roentgenography		●	○	○	●
Sputum culture		●	●	●	●
CRP		●	●	●	●
ESR (1 h value)		●	●	●	●
Mycoplasma antibody (11)	IHA	○			○
	CF	○			○
Cold hemagglutination		○			○
Chlamydia antibody		○			○
Blood analysis	erythrocytes	●		●	●
	hemoglobin	●		●	●
	hematocrit	●		●	●
	leukocytes	●	●	●	●
	leukogram	●	●	●	●
	platelets	●		●	●
Hepatic function test	s-GOT	●		●	●
	s-GPT	●		●	●
	ALP	●		●	●
	LDH	●		●	●
	γ-GTP	●		●	●
	LAP	●		●	●
	total bilirubin	●		●	●
Renal function test	BUN	●		●	●
	s-creatinine	●		●	●
Urinalysis	protein	●		●	●
	sedimentation	●		●	●
Arterial blood gas	PaO <sub>2</sub>	○			○
	PaCO <sub>2</sub>	○			○
	pH	○			○
Blood culture		○			

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

### (3) 副作用および臨床検査値異常の判定

副作用については、主治医が記載した随伴症状の内容（症状、程度、発現時期、処置、経過等）に基づいて試験薬剤との関連および重症度を判定した。臨床検査値に

ついては、その変動を各施設の正常値と対比し、以下の基準に準拠して試験薬剤による異常の有無と程度を判定した。

#### 1. 正常値→異常値

Table 2. 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

Table 3. 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)	-	< 10ml/day (+)	10~< 50ml/day( #)	≥ 50ml/day( #)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	#	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	#	
Cyanosis	-	+		
Dehydration	-	+		
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+

前値の20%以上の変動を異常変動とした。

## 2. 異常値→異常値

前値の2倍以上の変動を異常変動とした。

## 3. 次の検査項目については下記の数値を異常とした。

白血球数：3,000/mm<sup>3</sup> 未満。

好酸球：10%以上。実測値として500/mm<sup>3</sup> 以上。

血小板数：10万/mm<sup>3</sup> 未満。

### (4) 有用性の判定

有用性は臨床効果と副作用および臨床検査値異常の重症度を勘案して、Table 2の基準に従って、極めて有用、有用、やや有用、有用でない、の4段階で判定した。

## 8. 症状、所見および検査成績の改善度判定

各主治医が調査表に記載した個々の症例の各症状、所見、検査成績をTable 3に示す基準により段階分類

し、それらの試験開始前の値が試験開始3日後、7日後および14日後にどのような変動を示したかを検討した。

改善度は投与前の評点が投与後減少したものを改善、変動のないものを不変、増加したものを悪化と判定した。

## 9. 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+によりkey codeが開封された。

## 10. データの解析

データの解析はコントローラーの指導のもと、大日本製薬株式会社が担当し、解析項目の特性に応じてWilcoxonの順位和検定法、Fisherの直接確率計算法

あるいは $\chi^2$ 検定法を適用した。検定の有意水準は両側5%とした。

## II. 試験成績

### 1. 症例構成

集積された総症例 185 例の内訳を Table 4 に示す。総投与症例 185 例のうち、Table 5 に示す 28 例を薬効評価には不適切な症例として小委員会において除き、157 例 (SPFX 群 84 例, OFLX 群 73 例) を有効性評価の対象症例とした。これらの症例分布に関して両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。副作用は総症例から初診以降来院せずの 2 例 (SPFX 群, OFLX 群各 1 例)、服薬量不足でその間副作用は認められなかった 3 例 (OFLX 群)、抗菌剤併用の 4 例 (SPFX 群, OFLX 群各 2 例)、対象外疾患で抗菌剤を併用した 1 例 (OFLX 群) および感染症状不明確でステロイドを併用した 1 例 (OFLX 群) の計 11 例を除いた 174 例 (SPFX 群 94 例, OFLX 群 80 例) について評価した。臨床検査値の評価は総症例から初診以降来院せずの 2 例 (SPFX 群, OFLX 群各 1 例)、服薬量不足の 3 例 (OFLX 群)、抗菌剤併用の 4 例 (SPFX 群, OFLX 群各 2 例)、対象外疾患で抗菌剤を併用した 1 例 (OFLX 群)、感染症状不明確でステロイドを併用した 1 例 (OFLX 群)、および臨床検査不備の 12 例 (SPFX 群 7 例, OFLX 群 5 例) の計 23 例を除いた 162 例 (SPFX 群 87 例, OFLX 群 75 例) について行った。有用性は有効性評価対象症例 157 例から臨床検査不備の 3 例 (SPFX 群 2 例, OFLX 群 1 例) を除き、対象疾患であったが副作用のため中止された 9 例 (SPFX 群 4 例, OFLX 群 5 例: これらは全て服薬量不足のため有効性の評価からは除外) を加えた 163 例 (SPFX 群 86 例, OFLX 群 77 例) について評価した。

### 2. 解析対象症例の背景因子

両薬剤群間の疾患分布および患者背景因子の解析は有効性評価対象症例について行った。

#### 1) 診断名

小委員会において評価対象症例として採用された疾患の内訳を Table 6 に示す。有効性評価対象症例の内訳は慢性気管支炎 51 例、感染を伴った気管支拡張症 57 例、気管支喘息 23 例、肺気腫 21 例、肺線維症 2 例、陳旧性肺結核 2 例、塵肺 1 例であり、両薬剤群間の疾患分布に有意な偏りは認められなかった。

2) 性、年齢、体重、入院・外来別、感染症の重症度、

基礎疾患・合併症、本試験前化学療法、併用薬

Table 6 に示すごとく、本試験前 (1 週間以内) 化

学療法剤の有無別症例数の分布に関して、両薬剤群間に偏りが認められた ( $p < 0.05$ )。しかしながら、それ以外はいずれの項目についても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### 3) 試験開始時の症状、所見、臨床検査値

本試験開始時の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、白血球数、赤沈および CRP のいずれについても、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

### 4) 起炎菌および感受性分布

有効性評価対象症例 157 例中起炎菌を確定し得た症例は Table 8 に示す 66 例 (SPFX 群 37 例, OFLX 群 29 例) であった。このうち単独菌感染は SPFX 群が 33 例, OFLX 群が 25 例、複数菌感染は各々 4 例ずつであった。菌種別には *S. pneumoniae* が 21 例と最も多く、次いで *H. influenzae* 20 例、*Pseudomonas aeruginosa* 14 例の順であった。これらの起炎菌のうち SPFX および OFLX の MIC 測定が実施された 36 株の MIC 分布を Table 9 に示す。MIC の分布に関して、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### 3. 小委員会判定による臨床効果

有効性評価対象症例に対する小委員会判定の臨床効果を Table 10 に示す。全症例の臨床効果は SPFX 群では 84 例中著効 9 例、有効 60 例、やや有効 8 例、無効 7 例で有効率は 82.1%、OFLX 群では 73 例中著効 10 例、有効 51 例、やや有効 7 例、無効 5 例で有効率は 83.6%であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

#### 1) 疾患別臨床効果

慢性気管支炎における有効率は SPFX 群で 92.9% (26/28)、OFLX 群で 78.3% (18/23) と SPFX 群が高く、気管支拡張症 (感染時) の有効率はそれぞれ 81.3% (26/32)、と 80.0% (20/25) とほぼ同等であった。気管支喘息 (感染時) の有効率はそれぞれ 77.8% (7/9) と 100% (14/14)、肺気腫 (感染時) では 72.7% (8/11) と 80.0% (8/10) であり、ともに OFLX 群の方が高かった。しかしながら、いずれの疾患についても両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 10)。

#### 2) 重症度別臨床効果

感染症の重症度別に層別した臨床効果を Table 11 に示す。軽症例における有効率は SPFX 群では 72.9% (35/48)、OFLX 群では 78.0% (32/41) と OFLX 群が高かった。一方、中等症での有効率は SPFX 群 94.4% (34/36)、OFLX 群 90.6% (29/32) と SPFX 群の方が高かったが、いずれについても両薬剤群間に有意差

Table 4. Case distribution

<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Total number of patients</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>185</td> </tr> </table>	Total number of patients		SPFX	97	OFLX	88	<hr/>		Total	185	Efficacy	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>157</td> </tr> </table>	No. of patients included in statistical analysis		SPFX	84	OFLX	73	<hr/>		Total	157
	Total number of patients																					
	SPFX	97																				
	OFLX	88																				
	<hr/>																					
	Total	185																				
	No. of patients included in statistical analysis																					
	SPFX	84																				
	OFLX	73																				
	<hr/>																					
	Total	157																				
			<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>28</td> </tr> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		SPFX	13	OFLX	15	<hr/>		Total	28									
No. of patients excluded from statistical analysis																						
SPFX	13																					
OFLX	15																					
<hr/>																						
Total	28																					
Side effect	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>94</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>174</td> </tr> </table>	No. of patients included in statistical analysis		SPFX	94	OFLX	80	<hr/>		Total	174											
	No. of patients included in statistical analysis																					
SPFX	94																					
OFLX	80																					
<hr/>																						
Total	174																					
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>11</td> </tr> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		SPFX	3	OFLX	8	<hr/>		Total	11											
No. of patients excluded from statistical analysis																						
SPFX	3																					
OFLX	8																					
<hr/>																						
Total	11																					
Laboratory finding	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>162</td> </tr> </table>	No. of patients included in statistical analysis		SPFX	87	OFLX	75	<hr/>		Total	162											
	No. of patients included in statistical analysis																					
SPFX	87																					
OFLX	75																					
<hr/>																						
Total	162																					
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>23</td> </tr> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		SPFX	10	OFLX	13	<hr/>		Total	23											
No. of patients excluded from statistical analysis																						
SPFX	10																					
OFLX	13																					
<hr/>																						
Total	23																					
Usefulness	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>163</td> </tr> </table>	No. of patients included in statistical analysis		SPFX	86	OFLX	77	<hr/>		Total	163											
	No. of patients included in statistical analysis																					
SPFX	86																					
OFLX	77																					
<hr/>																						
Total	163																					
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><hr/></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>22</td> </tr> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		SPFX	11	OFLX	11	<hr/>		Total	22											
No. of patients excluded from statistical analysis																						
SPFX	11																					
OFLX	11																					
<hr/>																						
Total	22																					

Table 5. Reasons for exclusion from clinical efficacy

Reasons	SPFX	OFLX	Statistical analysis
Disease not included in protocol	3	3	NS
Unclear symptoms of respiratory infections	3	3	
Concomitant medication with antibiotics	2	2	
Shortage in duration of medication	0	1	
Discontinued due to side effects	4	5	
Not visited after initial consultation	1	1	
Total	13	15	

は認められなかった。

### 3) 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

基礎疾患・合併症「なし」の有効率は SPFX 群で 84.9% (45/53), OFLX 群で 86.0% (43/50), 「あり」の有効率はそれぞれ 77.4% (24/31) と 78.3% (18/23) であり, いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 12)。

### 4) 起炎菌別臨床効果

小委員会において起炎菌が確定された 66 例での起炎菌別臨床効果を Table 13 に示す。全例での有効率は SPFX 群で 81.1% (30/37), OFLX 群では 75.9% (22/29) であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。菌種別では比較的症例数の多かった *S. pneumoniae* については, SPFX 群は 88.9% (8/9), OFLX 群は 71.4% (5/7) の有効率であり, SPFX 群の方が優れていたが, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。*H. influenzae* では, 両薬剤群とも 100% (各々 9/9), *P. aeruginosa* では, SPFX 群 66.7% (4/6), OFLX 群 50.0% (3/6) の有効率であり, 両薬剤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

主治医により判定された臨床効果を Table 14 に示す。全症例では SPFX 群 84 例中著効 13 例, 有効 51 例, やや有効 11 例, 無効 9 例で有効率は 76.2%, OFLX 群 73 例中著効 9 例, 有効 49 例, やや有効 11 例, 無効 4 例で有効率は 79.5% であり, OFLX 群の有効率がやや高かったが, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。疾患別では, 慢性気管支炎に対する有効率は SPFX 群で 92.9% (26/28), OFLX 群 69.6% (16/23), 気管支拡張症 (感染時) ではそれぞれ 71.9% (23/32) と 84.0% (21/25), 気管支喘息では 88.9% (8/9) と 100% (14/14), 肺気腫では 45.5% (5/11) と 60.0% (6/10) であった。慢性気管支炎での有効率

は SPFX 群の方がかなり高く, その他の疾患では OFLX 群の方が高かったが, いずれについても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### 5. 細菌学的効果

小委員会により起炎菌が確定された延 74 株の起炎菌別細菌学的効果を Table 15 に示す。SPFX 群の *S. pneumoniae* 2 例, *P. aeruginosa* 1 例と OFLX 群の *S. agalactiae*, *H. influenzae* の各 1 例は投薬後の菌検索が実施されておらず, 不明と判定された。比較的株数の多かった *S. pneumoniae* の消失率は SPFX 群で 90.9% (10/11), OFLX 群で 87.5% (7/8), *H. influenzae* では各々 100% (各々 11/11 と 8/8) と優れた除菌効果が得られているが, *P. aeruginosa* ではそれぞれ 33.3% (2/6) と 14.3% (1/7) と低率であった。投与後残存した *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の各 1 株に対する SPFX の MIC はそれぞれ 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であり, *S. pneumoniae* に対する OFLX の MIC は 25  $\mu\text{g/ml}$  と高値を示していた。しかし, その他の *P. aeruginosa* に対する両薬剤の MIC はすべて 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。

### 6. 臨床症状, 所見および検査成績の改善度

体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, チアノーゼ, 脱水症状, 白血球数, 赤沈および CRP について, その推移および改善度を Table 16 に示す。赤沈については OFLX 群の 14 日後の改善率が有意に高かった ( $p < 0.05$ ) が, それ以外の症状, 所見の改善率に関して, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### 7. 副作用および臨床検査値異常

#### 1) 副作用

副作用評価対象症例数 174 例のうち, 小委員会において副作用と判定された症例の内訳を Table 17 に示す。副作用の発現率は SPFX 群では 13.8% (13/94),

Table 6. Patients characteristics

Characteristics		SPFX	OFLX	Statistical analysis
No. of patients		84	73	
Diagnosis evaluated by the committee	chronic bronchitis	28	23	NS
	bronchiectasis with infection	32	25	
	bronchial asthma with infection	9	14	
	pulmonary emphysema with infection	11	10	
	pulmonary fibrosis with infection	1	1	
	old pulmonary tuberculosis with infection	2	0	
	pneumoconiosis with infection	1	0	
Sex	male	49	45	NS
	female	35	28	
Age (years)	20~29	3	2	NS
	30~39	6	3	
	40~49	7	13	
	50~59	18	11	
	60~69	23	18	
	70~79	21	22	
Body weight (kg)	80~89	6	4	NS
	~39	9	10	
	40~49	28	23	
	50~59	27	23	
	60~69	9	9	
In/outpatients	70~	5	2	NS
	unknown	6	6	
	out	51	45	
	in	29	24	
Severity of illness	in→out	2	1	NS
	out→in	2	3	
	mild	48	41	
Underlying disease and/or complication	moderate	36	32	NS
	severe	0	0	
	no	53	50	
Pretreatment with antimicrobial agents	yes	31	23	NS
	no	75	73	
Concomitant drugs	yes	9	0	p<0.05 (Fisher)
	no	29	22	
	yes	55	51	NS
	no			

OFLX 群では 15.0% (12/80) であり、両薬剤群間の発現率に有意差は認められなかった。副作用の内容は、SPFX 群では発疹、日光過敏症等のアレルギー症状および消化器症状が主であり、OFLX 群では消化器症状が最も多く、次いでめまい、ふらふら感等の中枢神経症状であった。

副作用の程度は軽度が SPFX 群 3 例、OFLX 群 5

例、中等度はそれぞれ 10 例と 7 例であった。これらの副作用はいずれも投薬中止ないし投与終了後には消失ないし軽快した。

## 2) 臨床検査値異常

臨床検査の評価対象症例 162 例のうち、前述の基準に基づいて小委員会により異常と判定された症例は、SPFX 群 87 例中 12 例、13.8%、OFLX 群 75 例中 12

Table 7. Initial symptoms, signs and laboratory findings

Items		SPFX	OFLX	Statistical analysis
No. of patients		84	73	
Body temperature (°C)	< 37	33	23	NS
	37~<38	31	31	
	38~<39	18	15	
	≥39	1	4	
	unknown	1	0	
Cough	-	3	2	NS
	+	33	36	
	#	48	35	
Volume of sputum	+	21	20	NS
	#	49	46	
	##	14	7	
Property of sputum	M	3	1	NS
	PM	31	26	
	P	50	46	
Dyspnea	-	48	42	NS
	+	23	25	
	#	13	6	
Chest pain	-	74	69	NS
	+	10	4	
Rales	-	21	14	NS
	+	41	39	
	#	22	20	
Cyanosis	-	73	70	NS
	+	11	3	
Dehydration	-	79	70	NS
	+	5	3	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	< 8,000	31	24	NS
	8,000~<12,000	31	28	
	12,000~<20,000	21	19	
	≥20,000	1	2	
ESR (mm/h)	≤19	10	17	NS
	20~39	25	16	
	40~59	9	14	
	≥60	35	23	
	unknown	5	3	
CRP	-	9	7	NS
	±~3+	42	42	
	4+~5+	22	14	
	≥6+	9	9	
	unknown	2	1	

例, 16.0%であり, 両薬剤群間に有意差はなかった (Table 18)。検査値異常の内容は, SPFX 群では GOT・GPT 上昇等の肝機能検査値異常が最も多く, 次

いで BUN 上昇, 尿蛋白の増加等であり, OFLX 群では好酸球増多, GOT・GPT 上昇, BUN の上昇が主なものであった。これらの異常値は追跡し得たほとんど

Table 8. Distribution of causative organism

Causative organisms	SPFX	OFLX	Statistical analysis	
Monomicrobial infection				
<i>S. pneumoniae</i>	9	7	NS	
<i>S. agalactiae</i>	1	1		
<i>B. catarrhalis</i>	2			
<i>P. multocida</i>	1			
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>K. oxytoca</i>	1			
<i>E. cloacae</i>		1		
<i>H. influenzae</i>	9	9		
<i>H. haemolyticus</i>	1			
<i>Haemophilus sp.</i>	1			
<i>P. aeruginosa</i>	6	6		
<i>P. cepacia</i>	1			
Polymicrobial infection				
<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	1	1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	2			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1			
<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>		1		
<i>K. pneumoniae</i> + <i>M. morgani</i>		1		
<i>E. coli</i> + <i>Haemophilus sp.</i>		1		
Total	37	29		

Table 9. Sensitivity distribution of causative organism

MIC of	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											Total	Statistical analysis	
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25			50
SPFX	SPFX	10	1	4	3	1	1		1	1				22	NS
	OFLX	4	2	3	3	1			1				14		
OFLX	SPFX	6	2	2	1	1	1	6	1	1			1	22	NS
	OFLX	2	1	3		1	2	4				1	14		

の症例で正常値または投与前値に復していた。

#### 8. 有用性

##### 1) 小委員会判定

有用性評価対象症例 163 例について、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 19 に示す。SPFX 群では 86 例中極めて有用 8 例、有用 53 例、やや有用 13 例、有用でない 12 例で、極めて有用と有用を合わせた有用率は 70.9%、OFLX 群では 77

例中極めて有用 10 例、有用 50 例、やや有用 6 例、有用でない 11 例で有用率は 77.9% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

##### 2) 主治医判定

主治医が有効性と安全性を勘案して判定した有用性を Table 20 に示す。SPFX 群では 86 例中極めて有用 14 例、有用 47 例、やや有用 13 例、有用性なし 12 例で、有用率は 70.9%、OFLX 群では 77 例中極めて有用 11

Table 10. Clinical efficacy judged by the committee

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Chronic bronchitis	SPFX	28	3	23	1	1	92.9	NS
	OFLX	23	2	16	2	3	78.3	
Bronchiectasis with infection	SPFX	32	4	22	3	3	81.3	NS
	OFLX	25	5	15	4	1	80.0	
Bronchial asthma with infection	SPFX	9		7	1	1	100	NS
	OFLX	14	2	12				
Pulmonary emphysema with infection	SPFX	11	1	7	2	1	72.7	NS
	OFLX	10	1	7	1	1	80.0	
Pulmonary fibrosis with infection	SPFX	1			1			-
	OFLX	1		1				
Old pulmonary tuberculosis with infection	SPFX	2	1	1				-
	OFLX	0						
Pneumoconiosis with infection	SPFX	1				1		-
	OFLX	0						
Total	SPFX	84	9	60	8	7	82.1	NS
	OFLX	73	10	51	7	5	83.6	

Table 11. Clinical efficacy classified by severity of illness (by the committee)

Severity	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Mild	SPFX	48		35	6	7	72.9	NS
	OFLX	41		32	6	3	78.0	
Moderate	SPFX	36	9	25	2		94.4	NS
	OFLX	32	10	19	1	2	90.6	

Table 12. Clinical efficacy classified by underlying disease and/or complication (by the committee)

Underlying disease and/or complication	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
No	SPFX	53	6	39	6	2	84.9	NS
	OFLX	50	9	34	4	3	86.0	
Yes	SPFX	31	3	21	2	5	77.4	NS
	OFLX	23	1	17	3	2	78.3	

例, 有用 45 例, やや有用 14 例, 有用性なし 7 例で有用率は 72.7% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

SPFX はニューキノロン系の合成抗菌剤であり, グラム陽性菌, グラム陰性菌, マイコプラズマ, クラミジ

Table 13. Clinical efficacy classified by causative organism (by the committee)

	Causative organisms	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i>	SPFX	9	1	7	1		NS	
		OFLX	7	3	2	1	1		
	<i>S. agalactiae</i>	SPFX	1			1		-	
		OFLX	1		1				
	sub-total	SPFX	10	1	7	2		80.0	
		OFLX	8	3	3	1	1		
	<i>H. influenzae</i>	SPFX	9	3	6			NS	
		OFLX	9	2	7				
	<i>P. aeruginosa</i>	SPFX	6		4		2	NS	
		OFLX	6		3	2	1		
Others	SPFX	8		6	2		-		
	OFLX	2		1	1				
sub-total	SPFX	23	3	16	2	2	82.6		
	OFLX	17	2	11	3	1		76.5	
Polymicrobial infection	SPFX	4		3		1	-		
	OFLX	4	1	2	1				
Total	SPFX	37	4	26	4	3	81.1		
	OFLX	29	6	16	5	2		75.9	

ア等に対し強い抗菌力を示す。特に本剤は呼吸器感染症の主要な起炎菌に対する抗菌力が優れていること<sup>2)</sup>、さらには血中消失半減期が長く1日1回投与が可能であること<sup>1)</sup>、組織移行、特に喀痰中移行が優れること<sup>1)</sup>などの特徴を有することから、呼吸器感染症に対する有用性が期待されている薬剤である。本剤の新薬シンポジウム時の成績<sup>1)</sup>では、呼吸器感染症に対する有効率は84.4%であり、慢性気道感染症に対しても81.8%の高い効果が認められている。

今回、我々は本剤の慢性気道感染症に対する有用性を客観的に評価する目的でOFLXを対照薬とした二重盲検群間比較試験を実施した。本剤の用法用量は1日1回300mg投与とした。その理由は、先に実施した用量設定試験<sup>3)</sup>において、薬効評価の上で適切と考えられる<sup>5)</sup>慢性気管支炎における1日1回300mg投与群の有効率が200mg群よりも優れていたこと、さらに一般臨床試験の成績<sup>1)</sup>をも考慮して設定した。対照薬としては慢性気道感染症に対する有用性が証明され<sup>6)</sup>、かつ現在呼吸

器感染症に繁用されているOFLXを用いた。また、OFLXの用法用量は1回200mgの1日3回投与としたが、OFLXの慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験はいずれもこの用法用量で実施され、有用性が確認されているためである<sup>6, 7)</sup>。

今回の比較試験に組み入れられた総症例数は185例であり、そのうち28例が小委員会により薬効評価には不適切として除かれ、有効性評価対象症例として157例が採用された。これらの有効性評価対象症例の疾患分布、患者背景および起炎菌の分布には、直前化学療法剤の有無を除いて、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。全症例における有効率はSPFX群では82.1%、OFLX群では83.6%であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。今回のSPFX群の成績は用量設定試験時の300mg群の有効率<sup>3)</sup>より約10%高く、一般臨床試験の300mg投与時とほぼ同様であった。一方、OFLX群の成績は、二重盲検比較試験における小林ら<sup>6)</sup>および藤森ら<sup>7)</sup>の成績より約3~9%高い有効率で

Table 14. Clinical efficacy judged by doctor in charge

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Chronic bronchitis	SPFX	28	4	22	2		92.9	NS
	OFLX	23	2	14	5	2	69.6	
Bronchiectasis with infection	SPFX	32	3	20	6	3	71.9	NS
	OFLX	25	2	19	3	1	84.0	
Bronchial asthma with infection	SPFX	9	3	5		1		NS
	OFLX	14	3	11			100	
Pulmonary emphysema with infection	SPFX	11	2	3	2	4	45.5	NS
	OFLX	10	2	4	3	1	60.0	
Pulmonary fibrosis with infection	SPFX	1			1			-
	OFLX	1		1				
Old pulmonary tuberculosis with infection	SPFX	2	1	1				--
	OFLX	0						
Pneumoconiosis with infection	SPFX	1				1		
	OFLX	0						
Total	SPFX	84	13	51	11	9	76.2	NS
	OFLX	73	9	49	11	4	79.5	

あった。両薬剤におけるこれらの成績の差異は試験時期、施設あるいは患者背景等の相違によるものであろう。疾患別にみても有意差はないものの慢性気管支炎では SPFX 群の有効率が 92.9% と高く、気管支喘息と肺気腫（感染時）では逆に OFLX 群の有効率が高かった。主治医判定における有効率は SPFX 群で 76.2%、OFLX 群で 79.5% であり、小委員会判定とはほぼ同様の結果であった。なお、今回の試験において erythromycin が併用された 3 例（本試験開始以前より、継続的に使用）は効果判定から除いたが、これらの症例の小委員会判定における効果は SPFX 群有効 1 例、OFLX 群やや有効 2 例であり、これらの症例を含めて解析すると有効率は SPFX 群 82.4%、OFLX 群 81.3% となる。

細菌学的評価は全体の 42%、66 例について可能であった。細菌学的効果は SPFX 群の方が高かったが、両薬剤群間に有意差はみられなかった。菌種別には両薬剤とも *H. influenzae* に対して消失率 100% と優れた効果が認められたが、*P. aeruginosa* の消失率は低く、SPFX 群で 33.3%、OFLX 群で 14.3% にすぎなかった。現在、*P. aeruginosa* に対しては、経口剤ではニューキノロン剤が first choice と考えられるが、最近

耐性化が問題となっており、今後注意して経過をみていく必要がある。さらに、*S. pneumoniae* に対しては有意差はみられなかったが、SPFX 群の消失率が優れていた。これら細菌学的効果は本剤の抗菌力の強さおよび組織移行性が良好であることが反映されたものと考えられた。

次に、安全性についてみると、今回の試験における副作用発現率は両薬剤群とも比較的高く、SPFX 群で 13.8%、OFLX 群で 15.0% であった。SPFX の新薬シンポジウム時の成績<sup>1)</sup>では、全症例での副作用発現率は 4.8%、内科領域では 4.6% であり、また用量設定試験<sup>2)</sup>では 200 mg 群で 7.7%、300 mg 群で 12.2%、さらに今回の試験と並行して実施した細菌性肺炎に対する二重盲検比較試験<sup>3)</sup>では 6.1% であった。一方、OFLX の新薬シンポジウム時<sup>4)</sup>の成績では、全症例の副作用発現率は 3.5%、内科領域では 4.4% であり、二重盲検比較試験における小林ら<sup>5)</sup>の報告では 6.1%、藤森ら<sup>7, 10)</sup>の報告では 6.3% と 8.1%、また今回の試験と並行して行った細菌性肺炎に対する二重盲検比較試験<sup>6)</sup>では 6.1% であった。両薬剤とも今回の副作用発現率は、これらの報告のいずれよりも高かった。これらの副作用発現率の差を明確に説明することは、極めて困難である

Table 15. Bacteriological efficacy classified by causative organism (by the committee)

Causative organisms	Treatment group	No. of strains	Bacteriological efficacy				Eradication rate (%)	Statistical analysis
			eradicated	decreased	unchanged	unknown		
<i>S. pneumoniae</i>	SPFX	13	10	1		2	90.9	NS
	OFLX	8	7		1			
<i>S. agalactiae</i>	SPFX	1	1					-
	OFLX	1				1		
sub-total	SPFX	14	11	1		2	91.7	NS
	OFLX	9	7		1	1		
<i>B. catarrhalis</i>	SPFX	3	3					-
	OFLX	1	1					
<i>E. coli</i>	SPFX	0						-
	OFLX	1	1					
<i>P. multocida</i>	SPFX	1	1					-
	OFLX	0						
<i>K. pneumoniae</i>	SPFX	1			1			-
	OFLX	3	3					
<i>K. oxytoca</i>	SPFX	1	1					-
	OFLX	0						
<i>E. cloacae</i>	SPFX	0						-
	OFLX	1	1					
<i>M. morgani</i>	SPFX	0						-
	OFLX	1	1					
<i>H. influenzae</i>	SPFX	11	11				100	-
	OFLX	9	8			1		
<i>H. haemolyticus</i>	SPFX	1	1					-
	OFLX	0						
<i>Haemophilus spp.</i>	SPFX	1	1					-
	OFLX	1	1					
<i>P. aeruginosa</i>	SPFX	7	2		4	1		NS
	OFLX	7	1	1	5			
<i>P. cepacia</i>	SPFX	1	1					-
	OFLX	0						
sub-total	SPFX	27	21		5	1	80.8	NS
	OFLX	24	17	1	5	1		
Total	SPFX	41	32	1	5	3	84.2	NS
	OFLX	33	24	1	6	2		

Table 16-1. Improvement of symptoms, signs and laboratory findings

Items	Day	Treatment group	No. of cases	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)	Statistical analysis
Body temperature	3	SPFX	47	38	9		80.9	NS
		OFLX	49	42	7		85.7	
	7	SPFX	47	42	4	1	89.4	NS
OFLX	48	40	7	1	83.3			
Cough	3	SPFX	78	39	39		50.0	NS
		OFLX	70	34	35		48.6	
	7	SPFX	79	59	20		74.7	NS
OFLX	69	47	22		68.1			
Volume of sputum	3	SPFX	81	37	43	1	45.7	NS
		OFLX	71	34	35	2	47.9	
	7	SPFX	82	51	31		62.2	NS
OFLX	72	49	23		68.1			
Property of sputum	3	SPFX	81	50	31		61.7	NS
		OFLX	71	42	29		59.2	
	7	SPFX	82	69	13		84.1	NS
OFLX	72	64	8		88.9			
Dyspnea	3	SPFX	34	21	13		61.8	NS
		OFLX	31	20	11		64.5	
	7	SPFX	34	25	9		73.5	NS
OFLX	30	25	5		83.3			
Chest pain	3	SPFX	10	8	2		80.0	-
		OFLX	4	4				
	7	SPFX	10	9	1		90.0	-
OFLX	4	4						
Rales	3	SPFX	55	27	28		49.1	NS
		OFLX	47	25	22		53.2	
	7	SPFX	58	38	20		65.5	NS
OFLX	52	37	15		71.2			
14	SPFX	45	34	11		75.6	NS	
	OFLX	43	37	6		86.0		

\* 検出の可発症

\* 検出の可発症

\* 検出の可発症

Table 16-2. Improvement of symptoms, signs and laboratory findings

Items	Day	Treatment group	No. of cases	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)	Statistical analysis
Cyanosis	3	SPFX	11	8	3		72.7	-
		OFLX	3	2	1			
	7	SPFX	11	10	1		90.9	-
		OFLX	3	2	1			
	14	SPFX	10	9	1		90.0	-
		OFLX	3	2	1			
Dehydration	3	SPFX	5	4	1			-
		OFLX	3	3				
	7	SPFX	5	5				-
		OFLX	3	3				
	14	SPFX	5	5				-
		OFLX	3	3				
WBC	3	SPFX	32	24	6	2	75.0	NS
		OFLX	29	25	3	1	86.2	
	7	SPFX	45	34	9	2	75.6	NS
		OFLX	42	33	7	2	78.6	
	14	SPFX	38	33	3	2	86.8	NS
		OFLX	37	29	8		78.4	
ESR	3	SPFX	40	13	26	1	32.5	NS
		OFLX	29	12	16	1	41.4	
	7	SPFX	53	29	23	1	54.7	NS
		OFLX	39	24	13	2	61.5	
	14	SPFX	43	25	17	1	58.1	p<0.05 ( $\chi^2$ -test)
		OFLX	39	31	8		79.5	
CRP	3	SPFX	47	27	19	1	57.4	NS
		OFLX	37	20	15	2	54.1	
	7	SPFX	61	44	16	1	72.1	NS
		OFLX	56	38	18		67.9	
	14	SPFX	50	34	15	1	68.0	NS
		OFLX	45	36	9		80.0	

が、一つには試験の時期、対象患者の背景因子の相違等が考えられる。しかしながら、今回、施設は異なるが同時期に並行して実施した細菌性肺炎<sup>9)</sup>と慢性気道感染症における副作用発現率にもかなり差があり、慢性気道感染症において約8~10%高かった。そこでこの原因について若干の考察を試みた。今回の両試験における副作用評価対象例全例の平均年齢は肺炎で53.0歳、慢性気道感染症で61.2歳と慢性気道感染症でかなり高く、平均体重はそれぞれ52.1kgと49.8kgであり、慢性気道感染症の体重がやや軽かった。また併用薬「あり」の症例は肺炎で54.9%、慢性気道感染症で66.1%と慢性気道感染症の方が高かった。その他投薬日数、感染症の重症

度に関しては、両疾患群間に顕著な差異はなかった。これらの点に関して、全症例について副作用の有無と比較してみると肺炎では副作用「なし」の平均年齢が53.0歳、「あり」が53.5歳、慢性気道感染症では「なし」の平均年齢が61.0歳、「あり」が62.4歳であり、大差はなかった。しかし、平均体重は肺炎での副作用「なし」が52.4kg、「あり」が46.9kg、慢性気道感染症ではそれぞれ50.6kgと45.5kgであり、慢性気道感染症での副作用発現例の体重が有意に軽かった。次に併用薬の有無別に関しては、肺炎での併用薬「なし」の副作用発現率が2.7%、「あり」で8.9%、慢性気道感染症ではそれぞれ10.2%と16.5%であり、何らかの薬剤が併用され

Table 17. Side effects judged by the committee

Treatment group	SPFX	OFLX	Statistical analysis
No. of cases	94	80	NS
No. of cases with side effects	13 (13.8%)	12 (15.0%)	
Trembling of limbs	1		
Coldness of hands and wooziness		1	
Dizziness and floating feeling		1	
Fatigue of lower body		1	
General itching		1	
Facial eruption	1		
Photosensitivity	2		
Eruption and fever	1		
Drug rash and anorexia	1		
Facial erythema, fever and anorexia	1		
Gastric hyperacidity	1		
Abdominal distension		1	
Nausea	1	1	
Anorexia		1	
Stomach feeling heavy and anorexia		1	
Stomach discomfort and anorexia		1	
Diarrhea	2		
Diarrhea and abdominal pain		1	
Nausea and vomiting	1	1	
Nausea and anorexia	1		
Vomiting and anorexia		1	

た症例における副作用発現率が高かったが、有意差は認められなかった。一般的に慢性気道感染症の患者の方が高齢者が多く、さらに肺炎患者よりも罹病歴が長く、過去に種々の薬剤で治療されている症例や低体重の症例が多く、このような種々な要因が重なって、今回の慢性気道感染症における副作用の発現頻度が高くなったものと考えられる。

臨床検査値異常の発現率は SPFX 群で 13.8%、OFLX 群で 16.0% と大差なく、その内容は前者では GOT・GPT 上昇、BUN 上昇が、後者では好酸球増多、GOT・GPT 上昇、BUN 上昇が比較的多かった。これらの異常変動はいずれも重篤なものではなく、特に臨床問題になるものはなかった。

有用性は有効性と安全性を勘案して、小委員会においては前述の基準に基づき判定され、主治医は独自の判断

により判定した。小委員会判定における有用率は SPFX 群で 70.9%、OFLX 群で 77.9% であり、OFLX 群の方が若干高かった。小委員会判定における有効率は SPFX 群がわずか 1.5% 低く、副作用発現率および臨床検査値異常発現率はむしろ SPFX 群が 1.2% と 2.2% 低かったにもかかわらず、有用率は 7% 低かった。その理由は、小委員会における有用性は前述の一定基準 (Table 2) に基づいて判定されており、臨床効果が著効または有効であっても、副作用または検査値異常が中等度以上であれば、有用性はやや有用と判定されたためである。今回の試験において、このような症例が SPFX 群に 5 例あり、OFLX 群には 1 例しかなかったために、前述の差が生じたと考えられる。主治医判定における有用率は SPFX 群で 70.9%、OFLX 群で 72.7% であり、両薬剤群間に有意差は認められな

Table 18. Abnormal laboratory findings judged by the committee

Treatment group	SPFX	OFLX	Statistical analysis
No. of cases	87	75	NS
No. of cases with abnormal laboratory findings	12 (13.8%)	12 (16.0%)	
Eosinocyte ↑		5	
Eosinocyte · GPT ↑	1		
WBC ↓		1	
GOT ↑	1	1	
ALP ↑		1	
GOT · GPT ↑	2	1	
GOT · GPT · $\gamma$ -GTP ↑	1	1	
GOT · GPT · LDH ↑	1		
GOT · GPT · ALP · $\gamma$ -GTP ↑	1		
GOT · GPT · Protein in urine ↑	1		
GOT · BUN · Protein in urine ↑	2		
GOT · GPT · $\gamma$ -GTP · BUN · Creatinine ↑	1		
Protein in urine ↑	1		
BUN · Creatinine ↑		1	
BUN · Protein · Casts in urine ↑		1	

Table 19. Usefulness judged by the committee

Treatment group	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical analysis
		markedly useful	useful	slightly useful	useless		
SPFX	86	8	53	13	12	70.9	NS
OFLX	77	10	50	6	11	77.9	

Table 20. Usefulness judged by doctor in charge

Treatment group	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical analysis
		markedly useful	useful	slightly useful	useless		
SPFX	86	14	47	13	12	70.9	NS
OFLX	77	11	45	14	7	72.7	

かった。

以上の成績より、SPFX は慢性気道感染症に対して、1日1回300 mg 投与により OFLX 1回200 mg 1日3回投与とほぼ同等の有効性、安全性および有用性を有する薬剤と判断され、呼吸器感染症の治療剤として有用な薬剤であると考えられる。

#### 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
- 2) 西野武志, 中村美佳, 輪野富子, 大槻雅子: 新しい合成抗菌剤 sparfloxacin の *in vitro* および *in vivo*

## Appendix. Collaborating institutes

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital  
 Department of Internal Medicine, Sato Hospital  
 Department of Respiratory Disease, Seirei-Mikatagahara Hospital  
 The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine  
 Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai-Kinen Hospital  
 Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital  
 Department of Respiratory Disease, National Medical Center Hospital  
 Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Disease Center  
 The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital  
 The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University, School of Medicine  
 Department of Respiratory Disease, Fujieda City-Shida General Hospital  
 The First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University  
 Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital  
 The First Clinic of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University  
 Department of Internal Medicine, Minami Kyoto National Chest Hospital  
 Department of Internal Medicine, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital  
 Department of Internal Medicine, Osaka Red Cross Hospital  
 Department of Internal Medicine, Tenri-Yorozu Hospital  
 Department of Internal Medicine, Himeji National Hospital  
 Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital  
 Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital  
 Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School  
 The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, JR Hiroshima General Hospital  
 The Third Department of Internal Medicine, Tottori University, School of Medicine  
 Department of Internal Medicine, The National Minami-Fukuoka Hospital  
 Department of Internal Medicine, Ohmuta National Hospital  
 Department of Internal Medicine, Saga Medical School  
 Department of Internal Medicine, Nakagami Hospital  
 Department of Internal Medicine, Izumisaki Hospital

- vivo* 抗菌力. *Chemotherapy* 39 (S-4): 59~77, 1991
- 3) 副島林造, 他: 慢性気道感染症に対する sparfloxacin (SPFX) の用量設定試験. *Chemotherapy* 39 (S-4): 385~404, 1991
  - 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
  - 5) 副島林造, 他: 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
  - 6) 小林宏行, 他: 呼吸器感染症に対する DL-8280 と amoxicillin の薬効比較試験. *感染症学雑誌* 58: 525~555, 1984
  - 7) 藤森一平, 他: 呼吸器感染症に対する T-3262 (tosufloxacin tosilate) と ofloxacin との薬効比較試験成績. *Chemotherapy* 37: 1086~1118, 1989
  - 8) 副島林造, 他: 細菌性肺炎に対する sparfloxacin (SPFX) と ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験. *Chemotherapy* 39 (S-4): 429~453, 1991

- 9) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬 (DL-8280) と cefaclor の薬効比較試験成績。  
シンポジウム, DL-8280, 名古屋, 1982 感染症学雑誌 58: 832~861, 1984
- 10) 藤森一平, 他: 気管支炎に対する ofloxacin

COMPARATIVE STUDY OF SPARFLOXACIN AND OFLOXACIN  
IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS  
BY THE DOUBLE BLIND METHOD

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

Kazuo Takebe and Toyokazu Tamura  
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki  
University, School of Medicine and Related Hospital

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

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

Hiroichi Tanimoto, Katsumi Komatsuzaki, Osamu Tanabe and Kazuo Ohara  
The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

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

Masataka Katsu, Akira Ohishi and Hiroshi Hirose  
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Junzaburo Kabe and Hitoshi Arioka  
Department of Respiratory Disease, National Medical Center Hospital

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

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

Masaaki Arakawa and Kouichi Wada  
The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Atsuhiko Sato, Masami Taniguchi and Masatoshi Iwata  
The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University,  
School of Medicine and Related Hospital

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

Fumiyuki Kuze, Nobuaki Ikeda, Kenji Bando, Norio Inaba, Yoshiro Oda,  
Akira Kagioka, Takekuni Iwata, Kazukiyo Oida, Yoshiro Mochizuki, Shohei  
Kusaka, Tadashi Ishida, Eisaku Tanaka and Kohichi Nakatani  
The First Clinic of Medicine, Chest Disease Research Institute,  
Kyoto University and Related Hospitals

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Eiro Tsubura and Masaru Nakagawa

Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital

Michio Yamakido and Kenji Hasegawa

The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine

Yukio Nishimoto, Shunsuke Takami and Jitsuo Yanagida  
Department of Internal Medicine, JR Hiroshima General Hospital

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

Takahito Hirose and Shinichi Matsuo

Department of Internal Medicine, The National Minami-Fukuoka Hospital

Atsushi Shinoda, Tsuneo Ishibashi and Masashi Takamoto  
Department of Internal Medicine, Ohmuta National Hospital

Hozumi Yamada and Osamu Katoh

Department of Internal Medicine, Saga Medical School

Kohei Hara

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University

Keizo Matsumoto

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Atsushi Saito, Yuei Irabu and Kenji Shiroma

The First Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, University of the Ryukyus and Related Hospitals

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Mitsuo Kaku and Kazuyuki Sugawara

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Sparfloxacin (SPFX), a new oral quinolone antibacterial, was evaluated for efficacy, safety and usefulness in patients with chronic respiratory tract infections by the randomized double blind comparative study using ofloxacin (OFLX) as a control drug. The patients were given either SPFX (300 mg once daily) or OFLX (200 mg three times daily) for 14 days, in principle. The results obtained were as follows :

1) A total of 185 patients (SPFX 97, OFLX 88) were enrolled in the trial. The number of evaluable cases according to the criteria proposed by the committee was 157 for clinical efficacy (SPFX 84, OFLX 73), 174 for side effects (SPFX 94, OFLX 80), 162 for laboratory findings (SPFX 87, OFLX 75), and 163 for usefulness (SPFX 86, OFLX 77). There was no significant difference in the rate of background factors of the patients, except in the distribution of pretreatment with antimicrobial agents, between the two groups.

2) The clinical efficacy rate judged by the committee was 82.1% (69/84) in the SPFX group and 83.6% (61/73) in the OFLX group, and judged by the doctor in charge was 76.2% (64/84) and 79.5% (58/73), respectively, without any significant difference between the two groups.

3) The bacteriological eradication rate was 84.2% (32/38) in the SPFX group and 77.4% (24/31) in the OFLX group, without any significant difference between the two groups.

4) The incidence of side effects was 13.8% (13/94) in the SPFX group and 15.0% (12/80) in the OFLX group, and that of abnormal laboratory findings was 13.8% (12/87) in the SPFX group and 16.0% (12/75) in the OFLX group, the difference between the two groups being without any significance.

5) The usefulness rate judged by the committee was 70.9% (61/86) in the SPFX group and 77.9% (60/77) in the OFLX group, and judged by the doctor in charge was 70.9% (61/86) and 72.7% (56/77), respectively, without any significant difference between the two groups.

The above results indicate that SPFX (300 mg once daily) is as useful as OFLX (200 mg three times daily) in the treatment of patients with chronic respiratory tract infections.