

細菌性肺炎に対する sparfloxacin (SPFX) と
ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験成績

副島林造^{1, 3)}・川根博司・沖本二郎・角 優

川崎医科大学呼吸器内科*

斎藤 玲・中山一朗

北海道大学医療技術短期大学および関連施設

瀧島 任・丹野恭夫

東北大学医学部第一内科

大泉耕太郎^{*, 3)}・渡辺 彰・佐藤和男・大沼菊夫

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³⁾

東京大学医科学研究所感染免疫内科

小林宏行³⁾・井上尚志

杏林大学医学部第一内科

嶋田甚五郎・斎藤 篤・柴 孝也・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

谷本普一³⁾

東京慈恵会医科大学第四内科

池本秀雄・浜本恒男

順天堂大学医学部内科

中田紘一郎・中谷龍王・中森祥隆

蝶木林直彦・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

入交昭一郎・小花光夫

川崎市立川崎病院内科

松本文夫³⁾・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

関根 理・鈴木康稔

国民健康保険水原郷病院内科

武田 元

長岡赤十字病院内科

佐竹辰夫・高木健三・山木健市

野田康信・榎田秀雄・鈴木 清

名古屋大学医学部第二内科および関連施設

鳥飼勝隆・富井正邦・田島正孝・浜本龍生

藤田保健衛生大学医学部内科および関連施設

三木文雄³⁾

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

松島敏春・木村 丹

川崎医科大学附属川崎病院第二内科

栗村 統・佐々木英夫

国立呉病院内科

澤江義郎・高木宏治

九州大学医学部第一内科

吉田 稔・中西真之

福岡大学医学部第二内科

原 耕平³⁾・河野 茂・古賀宏延・渡辺謙一・入船賢司

浅井貞宏・荒木 潤・増本英男

長崎大学医学部第二内科および関連施設

松本慶蔵³⁾・大石和徳・田中宏史・石川秀文

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設

志摩 清・岳中耐夫・松本武敏

熊本市立熊本市市民病院内科

那須 勝・後藤陽一郎・明石光伸・長岡博志

大分医科大学第二内科および関連施設

斎藤 厚³⁾

琉球大学医学部第一内科

中島光好²⁾

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

¹⁾論文執筆者, ²⁾コントローラー, ³⁾小委員会委員

ニューキノロン系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で ofloxacin (OFLX) を対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。用法用量は SPFX は 1 日 1 回 300 mg, OFLX 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 173 例 (SPFX 群 86 例, OFLX 群 87 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 149 例 (SPFX 群 72 例, OFLX 群 77 例)、副作用評価対象症例数は 164 例 (SPFX 群 82 例, OFLX 群 82 例)、臨床検査値評価対象症例数は 160 例 (SPFX 群 78 例, OFLX 群 82 例)、有用性評価対象症例数は 150 例 (SPFX 群 72 例, OFLX 群 78 例) であった。両薬剤群間の除外・脱落症例の割合および有効性評価対象疾患の感染症重症度以外の患者背景因子には有意差は認められなかった。対象疾患の重症度分布において SPFX 群に中等症例が、OFLX 群に軽症例が多く両群間に有意差がみられた。

2) 小委員会判定による有効率は SPFX 群 93.1% (67/72), OFLX 群 90.9% (70/77) であり、主治医判定ではそれぞれ 93.1% (67/72) と 92.2% (71/77) 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。

3) 細菌学的効果は SPFX 群 100% (22/22), OFLX 群 96.6% (28/29) 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 6.1% (5/82), OFLX 群 6.1% (5/82)、臨床検査値異常の発現率はそれぞれ 19.2% (15/78) と 19.5% (16/82) 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 90.3% (65/72), OFLX 群 88.5% (69/78)、主治医判定ではそれぞれ 88.9% (64/72) と 87.2% (68/78) 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 1 回 300 mg 投与は OFLX 1 回 200 mg 1 日 3 回投与と同様に細菌性肺炎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, 細菌性肺炎, 二重盲検比較試験

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬株式会社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ある。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌をはじめとしてブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌などに対し抗菌作用を示し、とりわけ従来のニューキノロン剤が弱かった *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* 等のグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有しており¹⁻⁴⁾、これらグラム陽性菌による呼吸器感染症に対しても第一選択薬となる可能性がある。また、体内動態の面では血中からの消失半減期が約 16 時間とニューキノロン剤の中では最も長い⁴⁾という特徴を有し、さらには組織移行、特に喀痰中へは血中濃度を上まわる良好な移行を示すことが報告されている⁴⁾。臨床的には呼吸

器感染症をはじめとして各科領域の感染症を対象に多数の検討が行われ、本剤の基礎的特徴を反映した臨床成績が得られている⁴⁾。

先に我々は慢性気道感染症患者を対象に本剤 1 日 1 回 200 mg または 300 mg を投与し、enoxacin (ENX) 1 日 600 mg を対照薬とした用量設定試験⁵⁾を実施した。その結果、全症例における有効率は SPFX 200 mg 群で 72.9%, 300 mg 群で 72.9%, ENX 群で 71.4% であり、3 群間に有意差は認められなかった。しかしながら、慢性気管支炎のみに限定すると有意差はないものの 300 mg 群の有効率 (82.8%) が 200 mg 群の有効率 (69.6%) よりも優れていた。これらの成績および一般臨床試験の成績も考慮して第三相の二重盲検比較試験における本剤の 1 日用量は 300 mg が適当であろうと判断

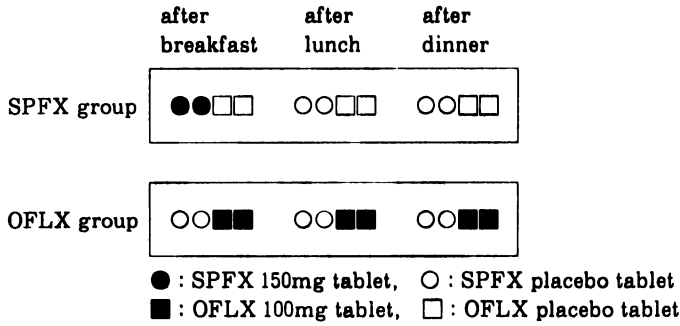


Fig. 1. Package of test drugs

した。

以上の成績に基づき、今回我々は細菌性肺炎を対象に 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) を対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験を実施したので、以下にその成績を報告する。

1. 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30施設(付表)を受診した細菌性肺炎患者で、試験開始前に試験参加の同意が得られた患者を対象とした。対象患者は発熱、膿性痰の咯出、CRP陽性化、白血球数増多、胸部X線所見などにより明らかに肺炎が存在する中等症以下の症例とした。また、年齢16歳以上の成人で性別は不問とし、入院、外来は問わないが、確実な経過観察が可能な患者とした。ただし、下記のいずれかの条件に該当する患者は、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、主治医が不適当と判断した症例。

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300mg (150mg錠を2錠)

対照薬剤: OFLX 1日600mg (100mg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-BP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(株)より、OFLX錠および同プラセボ錠は第一製薬(株)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理学教室(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、無作為に割り付け、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300mg、OFLX群は600mg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、 γ -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的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⁶⁾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および胸部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。

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Items		Day of treatment			
		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest roentgenography		●	●	●	●
Sputum culture		●	●	●	●
CRP		●	●	●	●
ESR (1 h value)		●	●	●	●
Mycoplasma antibody	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 ₂	○			○
	PaCO ₂	○			○
	pH	○			○
Blood culture		○			

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

(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、胸部 X 線所見および臨床検査所見から診断名を確定した。なお、マイコプラズマ抗体価がペア血清で 4 倍以上の上昇を認めるか、補体結合反応 (CF 抗体価) で 64 倍以上の上昇、間接赤血球凝集反応 (IHA 抗体価) で 320 倍以上の上昇を認めた

症例をマイコプラズマ肺炎、クラミジア抗体価がペア血清で 4 倍以上の上昇を認めるか、補体結合反応 (CF 抗体価) で 32 倍以上の上昇を認めた症例をクラミジア肺炎とした。マイコプラズマ抗体価およびクラミジア抗体価の上昇を認めず、寒冷凝集反応が 512 倍以上でかつ明らかな起炎菌が認められず、白血球数の増加および膿性痰

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

の喀出のない症例を原発性異型肺炎とし、これらは細菌性肺炎と区別することとした。

(2)胸部X線像の読影

各施設から提出された全症例の胸部X線フィルムについて、施設名、患者名、撮影年月日をふせて順不同とし、1枚ごとに読影して、陰影の広がりや陰影の性状を勘案して0点(正常)から10点(最重症)まで11段階に評点した。改善度は学研肺結核症状経過判定基準に準じて、投与前の評点が投与後90%以上減少したものを著明改善、50~89%減少を中程度改善、10~49%減少を軽度改善、0~9%減少を不変、増加したものを悪化と判定した。

(3)重症度、臨床効果および細菌学的効果の判定

投与前の臨床症状・所見、検査成績、胸部X線フィルム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。また、臨床症状・所見、検査成績、胸部X線像の推移を勘案して、臨床効果を著効、有効、やや有効および無効の4段階に判定し、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。

(4)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

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/mm³ 未満。

好酸球: 10%以上。実測値として500/mm³ 以上。

血小板数: 10万/mm³ 未満。

(5)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、コントローラーにより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 χ^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

集積症例の内訳はTable 4に示すごとく、総投与症例数は173例(SPF₂群86例, OFL₂群87例)であ

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 ³)	<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+

り、このうち Table 5 に示す 24 例 (SPFX 群 14 例, OFLX 群 10 例) を除いた SPFX 群 72 例, OFLX 群 77 例を有効性の評価対象症例とした。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。副作用の評価は総症例から対象外疾患でステロイドを併用した 1 例 (SPFX 群)、試験薬剤を重複投与した 1 例 (OFLX 群)、初診以降来院せずの 1 例 (OFLX 群)、服薬量不足でその間副作用は認められなかった 6 例 (SPFX 群, OFLX 群各 3 例) の計 9 例を除いた 164 例 (SPFX 群, OFLX 群各 82 例) について行った。臨床検査値の評価は総症例から対象外疾患でステロイドを併用した 1 例 (SPFX 群)、試験薬剤を重複投与した 1 例 (OFLX 群)、初診以降来院せずの 1 例 (OFLX 群)、服薬量不足の 9 例 (SPFX 群 6 例, OFLX 群 3 例)、臨床検査不備の 1 例 (SPFX 群) の計 13 例を除いた 160 例 (SPFX 群 78 例, OFLX 群 82 例) について行った。有用性は有効性評価対象症例 149 例から臨床検査不備の 1 例 (SPFX 群) を除き、対象疾患であったが副作用のため中止された 2 例 (SPFX 群 1 例, OFLX 群 1 例: 服薬量不足のためいずれも有効性の評価からは除外) を加えた 150 例 (SPFX 群 72 例, OFLX 群 78 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

本比較試験においては細菌性肺炎を対象疾患とした

が、小委員会において統一判定された感染症診断名は Table 6 に示すごとく、細菌性肺炎 133 例 (SPFX 群 65 例, OFLX 群 68 例)、肺化膿症 2 例 (SPFX 群, OFLX 群各 1 例)、マイコプラズマ肺炎 9 例 (SPFX 群 4 例, OFLX 群 5 例)、クラミジア肺炎 1 例 (SPFX 群) および原発性異型肺炎 4 例 (SPFX 群 1 例, OFLX 群 3 例) であり、これらの症例分布において両薬剤群間に有意差は認められなかった。肺化膿症、マイコプラズマ肺炎等の 16 例 (SPFX 群 7 例, OFLX 群 9 例) は実施要項に規定した対象疾患に合致しないが、両薬剤ともこれらの疾患に対して効果が期待できることから、解析対象に含めた。従って、以降の解析は全症例および細菌性肺炎を主体に行った。

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、感染症の重症度を除いて、いずれの項目についても両薬剤群間の症例分布に有意な偏りは認められなかった。感染症の重症度については、SPFX 群に中等症の症例が、逆に OFLX 群に軽症の症例が多く、両薬剤群間に有意差 ($p < 0.05$) が認められたが、薬効評価上特に問題はないものと考えられた。

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 について、いずれも両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

4) 胸部 X 線

Table 4. Case distribution

<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Total number of patients</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>173</td> </tr> </table>	Total number of patients		SPFX	86	OFLX	87	Total	173	Efficacy	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>149</td> </tr> </table>	No. of patients included in statistical analysis		SPFX	72	OFLX	77	Total	149
	Total number of patients																	
	SPFX	86																
	OFLX	87																
	Total	173																
	No. of patients included in statistical analysis																	
	SPFX	72																
	OFLX	77																
	Total	149																
	Side effect	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>24</td> </tr> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		SPFX	14	OFLX	10	Total	24								
		No. of patients excluded from statistical analysis																
	SPFX	14																
OFLX	10																	
Total	24																	
Laboratory finding	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>164</td> </tr> </table>	No. of patients included in statistical analysis		SPFX	82	OFLX	82	Total	164									
	No. of patients included in statistical analysis																	
SPFX	82																	
OFLX	82																	
Total	164																	
Usefulness	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>9</td> </tr> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		SPFX	4	OFLX	5	Total	9									
	No. of patients excluded from statistical analysis																	
SPFX	4																	
OFLX	5																	
Total	9																	
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>160</td> </tr> </table>	No. of patients included in statistical analysis		SPFX	78	OFLX	82	Total	160									
	No. of patients included in statistical analysis																	
SPFX	78																	
OFLX	82																	
Total	160																	
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> </tr> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		SPFX	8	OFLX	5	Total	13									
	No. of patients excluded from statistical analysis																	
SPFX	8																	
OFLX	5																	
Total	13																	
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>150</td> </tr> </table>	No. of patients included in statistical analysis		SPFX	72	OFLX	78	Total	150									
	No. of patients included in statistical analysis																	
SPFX	72																	
OFLX	78																	
Total	150																	
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>SPFX</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>23</td> </tr> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		SPFX	14	OFLX	9	Total	23									
	No. of patients excluded from statistical analysis																	
SPFX	14																	
OFLX	9																	
Total	23																	

Table 5. Reasons for exclusion from clinical efficacy

Reasons	SPFX	OFLX	Statistical analysis
Disease not included in protocol	6	3	NS
Duplicate treatment with test drug	0	1	
Unclear symptoms of respiratory infections	2	2	
Not visited after initial consultation	0	1	
Discontinued due to side effects	1	1	
Shortage in duration of medication	1	2	
Inadequate chest roentgenography	3	0	
Discontinued due to myocardial infarction	1	0	
Total	14	10	

胸部 X 線の点数分布は Table 8 に示すごとく、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5) 起炎菌および感受性分布

有効性評価対象症例 149 例中起炎菌を決定し得た症例は Table 9 に示したごとく、50 例 (SPFX 群 21 例, OFLX 群 29 例) であった。このうち、単独菌感染は SPFX 群が 17 例, OFLX 群が 29 例と OFLX 群でやや多く、複数菌感染は SPFX 群にのみ 4 例認められた。起炎菌としては *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* が多く分離された。これらの起炎菌のうち SPFX および OFLX の MIC 測定が実施されたものは 20 株であった。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 (Table 10)。

3. 小委員会判定による臨床効果

有効性評価対象症例 149 例に対する小委員会判定の臨床効果を Table 11 に示す。全症例の臨床効果は SPFX 群では 72 例中著効 15 例, 有効 52 例, やや有効 2 例, 無効 3 例で有効率は 93.1%, OFLX 群では 77 例中著効 18 例, 有効 52 例, やや有効 3 例, 無効 4 例で有効率は 90.9% 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

細菌性肺炎の臨床効果は SPFX 群では 65 例中著効 14 例, 有効 47 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で有効率は 93.8%, OFLX 群では 68 例中著効 14 例, 有効 47 例, やや有効 3 例, 無効 4 例で有効率は 89.7% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。他の疾患につい

ては、肺化膿症の SPFX 群の 1 例が無効であったが、その他のマイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、原発性異型肺炎ではいずれの薬剤も有効以上の成績であった (Table 11)。

2) 重症度別臨床効果

感染症の重症度別臨床効果を Table 12 に示す。重症例は両薬剤群ともなかった。全症例における軽症例での有効率は SPFX 群で 96.6% (28/29), OFLX 群で 91.3% (42/46), 中等症例ではそれぞれ 90.7% (39/43) と 90.3% (28/31) 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。一方、細菌性肺炎例における軽症例での有効率は SPFX 群で 96.3% (26/27), OFLX 群で 90.5% (38/42), 中等症での有効率はそれぞれ 92.1% (35/38) と 88.5% (23/26) 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) 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

基礎疾患・合併症の有無別臨床効果を Table 13 に示す。全症例における基礎疾患・合併症「なし」の症例の有効率は SPFX 群 97.6% (41/42), OFLX 群 95.6% (43/45), 「あり」の症例ではそれぞれ 86.7% (26/30) と 84.4% (27/32) であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。細菌性肺炎についてもほぼ同様の成績であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4) 起炎菌別臨床効果

小委員会判定により起炎菌が確定した 50 例での臨床効果を Table 14 に示す。全症例の有効率は SPFX 群で 95.2% (20/21), OFLX 群で 89.7% (26/29) であ

Table 6. Patients characteristics

Characteristics		SPFX	OFLX	Statistical analysis
No. of patients		72	77	
Diagnosis evaluated by the committee	bacterial pneumonia	65	68	NS
	lung abscess	1	1	
	mycoplasmal pneumonia	4	5	
	chlamydial pneumonia	1	0	
	primary atypical pneumonia	1	3	
Sex	male	41	46	NS
	female	31	31	
Age (years)	~ 19	5	3	NS
	20 ~ 29	7	7	
	30 ~ 39	9	10	
	40 ~ 49	9	7	
	50 ~ 59	12	22	
	60 ~ 69	18	15	
	70 ~ 79	10	10	
80 ~	2	3		
Body weight (kg)	~ 39	10	5	NS
	40 ~ 49	17	25	
	50 ~ 59	28	22	
	60 ~ 69	11	17	
	70 ~	3	3	
	unknown	3	5	
In/out patients	out	26	30	NS
	in	43	42	
	in → out	3	4	
	out → in	0	1	
Severity of illness	mild	29	46	p<0.05 (χ^2 -test)
	moderate	43	31	
	severe	0	0	
Underlying disease and/or complication	no	42	45	NS
	yes	30	32	
Pretreatment with antimicrobial agents	no	65	73	NS
	yes	7	4	
Concomitant drugs	no	30	41	NS
	yes	42	36	

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* では SPFX 群 100% (5/5), OFLX 群 87.5% (7/8), *H. influenzae* ではいずれも 100% (6/6, 11/11) であった。

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 15 に示す。全症例では SPFX 群 72 例中著効 14 例、有効 53

例、やや有効 3 例、無効 2 例で有効率は 93.1%。OFLX 群 77 例中著効 18 例、有効 53 例、やや有効 3 例、無効 3 例で有効率は 92.2% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。細菌性肺炎では SPFX 群 65 例中著効 14 例、有効 47 例、やや有効 2 例、無効 2 例で有効率 93.8%、OFLX 群 68 例中著効 15 例、有効 47 例、やや有効 3 例、無効 3 例で有効率は 91.2% であ

Table 7. Initial symptoms, signs and laboratory findings

Items		SPFX	OFLX	Statistical analysis
No. of patients		72	77	
Body temperature (°C)	< 37	14	12	NS
	37~<38	33	41	
	38~<39	18	19	
	≥ 39	7	4	
	unknown	0	1	
Cough	-	5	2	NS
	+	39	48	
	#	28	27	
Volume of sputum	-	18	15	NS
	+	41	42	
	#	11	17	
	#	2	3	
Property of sputum	-	18	15	NS
	M	12	13	
	PM	24	30	
	P	18	19	
Dyspnea	-	53	62	NS
	+	17	13	
	#	2	2	
Chest pain	-	51	62	NS
	+	21	15	
Rales	-	30	39	NS
	+	38	37	
	#	4	1	
Cyanosis	-	72	76	NS
	+	0	1	
Dehydration	-	70	74	NS
	+	2	3	
WBC (/mm ³)	< 8,000	18	28	NS
	8,000~<12,000	35	28	
	12,000~<20,000	16	19	
	≥ 20,000	3	2	
ESR (mm/h)	≤ 19	6	5	NS
	20~39	17	13	
	40~59	15	22	
	≥ 60	32	31	
	unknown	2	6	
CRP	-	0	3	NS
	±~3+	32	30	
	4+~5+	13	21	
	≥ 6+	27	23	

Table 8. Initial chest X-ray findings

Diagnosis	Treatment group	No. of patients	Score										Statistical analysis	
			10	9	8	7	6	5	4	3	2	1		0
Bacterial pneumonia	SPFX	66				3	7	6	15	25	9	1		NS
	OFLX	69				1	7	9	16	27	8	1		
MP, CP and PAP	SPFX	6					1	3	2				NS	
	OFLX	8						3	2	2	1			
Total	SPFX	72				3	8	9	17	25	9	1	NS	
	OFLX	77				1	7	12	18	29	9	1		

* : include two cases of lung abscess MP : mycoplasmal pneumonia
 CP : chlamydial pneumonia PAP primary atypical pneumonia

Table 9. Distribution of causative organism

Causative organisms	SPFX	OFLX	Statistical analysis
Monomicrobial infection			NS
<i>S. aureus</i>	2	4	
<i>S. pneumoniae</i>	5	8	
<i>B. catarrhalis</i>	3	2	
<i>E. coli</i>		1	
<i>K. pneumoniae</i>		1	
<i>H. influenzae</i>	6	11	
<i>P. aeruginosa</i>		2	
<i>B. melaninogenicus</i>	1		
Polymicrobial infection			
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1		
<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1		
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1		
Total	21	29	

Table 10. 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
Sparfloxacin	SPFX	5	1	1	2			1	1				11	NS
	OFLX	6		2	1								9	
Ofloxacin	SPFX	4	1		1			3	1			1	11	NS
	OFLX	4	1		1			3					9	

Table 11. Clinical efficacy judged by the committee

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate(%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Bacterial pneumonia	SPFX	65	14	47	2	2	93.8	NS
	OFLX	68	14	47	3	4	89.7	
Lung abscess	SPFX	1						-
	OFLX	1		1		1		
Mycoplasmal pneumonia	SPFX	4		4				-
	OFLX	5	3	2				
Chlamydial pneumonia	SPFX	1	1					-
	OFLX	0						
Primary atypical pneumonia	SPFX	1		1				-
	OFLX	3	1	2				
Total	SPFX	72	15	52	2	3	93.1	NS
	OFLX	77	18	52	3	4	90.9	

Table 12. Clinical efficacy classified by severity of illness (by the committee)

Diagnosis	Severity	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
All of cases	mild	SPFX	29	4	24	1		96.6	NS
		OFLX	46	7	35	2	2	91.3	
	moderate	SPFX	43	11	28	1	3	90.7	NS
		OFLX	31	11	17	1	2	90.3	
Bacterial pneumonia	mild	SPFX	27	4	22	1		96.3	NS
		OFLX	42	5	33	2	2	90.5	
	moderate	SPFX	38	10	25	1	2	92.1	NS
		OFLX	26	9	14	1	2	88.5	

Table 13. Clinical efficacy classified by underlying disease and/or complication (by the committee)

Diagnosis	Underlying disease and/or complication	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
All of cases	no	SPFX	42	13	28	1		97.6	NS
		OFLX	45	14	29	1	1	95.6	
	yes	SPFX	30	2	24	1	3	86.7	NS
		OFLX	32	4	23	2	3	84.4	
Bacterial pneumonia	no	SPFX	37	12	24	1		97.3	NS
		OFLX	38	10	26	1	1	94.7	
	yes	SPFX	28	2	23	1	2	89.3	NS
		OFLX	30	4	21	2	3	83.3	

Table 14. 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. aureus</i>	SPFX	2	2					-
		OFLX	4	1	3				
	<i>S. pneumoniae</i>	SPFX	5	2	3				NS
		OFLX	8	1	6		1		
	sub-total	SPFX	7	4	3			91.7	NS
	OFLX	12	2	9		1			
	<i>B. catarrhalis</i>	SPFX	3	1	2				-
		OFLX	2			1	1		
	<i>H. influenzae</i>	SPFX	6	3	3			100	-
		OFLX	11	2	9				
Others	SPFX	1				1		-	
	OFLX	4		4					
sub-total	SPFX	10	4	5		1	90.0 88.2	NS	
OFLX	17	2	13	1	1				
Polymicrobial infection		SPFX	4		4				-
		OFLX	0						
Total		SPFX	21	8	12		1	95.2 89.7	NS
		OFLX	29	4	22	1	2		

り、全症例での成績と同様、両薬剤群間に有意差は認められなかった。その他の症例については肺化膿症の SPFX 群の 1 例がやや有効であった以外、全ての症例が有効以上の成績であった。これらは、先に示した小委員会判定結果と極めて近似した成績であった。

5. 細菌学的効果

小委員会判定により起炎菌が確定した延 54 株の起炎

菌別細菌学的効果を Table 16 に示す。SPFX 群では *Bacteroides melaninogenicus* の 1 例と *H. influenzae* と *Pseudomonas aeruginosa* の複数菌感染の 1 例は投薬後の菌検索が実施されておらず、不明と判定されたが、その他の菌はすべて消失した。OFLX 群では *P. aeruginosa* の 1 株を除く全ての菌が消失した。以上の細菌学的効果も両薬剤群間に有意差は認められなかつ

Table 15. Clinical efficacy judged by doctor in charge

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Bacterial pneumonia	SPFX	65	14	47	2	2	93.8	NS
	OFLX	68	15	47	3	3	91.2	
Lung abscess	SPFX	1			1			-
	OFLX	1	1					
Mycoplasmal pneumonia	SPFX	4		4				-
	OFLX	5	2	3				
Chlamydial pneumonia	SPFX	1		1				-
	OFLX	0						
Primary atypical pneumonia	SPFX	1		1				-
	OFLX	3		3				
Total	SPFX	72	14	53	3	2	93.1	NS
	OFLX	77	18	53	3	3	92.2	

Table 16. 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. aureus</i>	SPFX	4	4				-	
	OFLX	4	4					
<i>S. pneumoniae</i>	SPFX	7	7				-	
	OFLX	8	8					
sub-total	SPFX	11	11			100	-	
	OFLX	12	12			100		
<i>B. catarrhalis</i>	SPFX	3	3				-	
	OFLX	2	2					
<i>E. coli</i>	SPFX	0					-	
	OFLX	1	1					
<i>K. pneumoniae</i>	SPFX	0					-	
	OFLX	1	1					
<i>H. influenzae</i>	SPFX	9	8		1	100	-	
	OFLX	11	11					
<i>P. aeruginosa</i>	SPFX	1			1		-	
	OFLX	2	1		1			
<i>B. melaninogenicus</i>	SPFX	1			1		-	
	OFLX	0						
sub-total	SPFX	14	11		3	100	NS	
	OFLX	17	16		1	94.1		
Total	SPFX	25	22		3	100	NS	
	OFLX	29	28		1	96.6		

た。

6. 臨床症状、所見、検査成績および胸部 X 線所見の改善度

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、白血球数、血沈およびCRPについてその推移および改善度を Table 17 に示す。全ての項目について両薬剤群とも高い改善率が認められた。胸痛 3 日目の OFLX 群の改善率が SPFX 群よりも有意 ($p < 0.05$) に高かったが、その他についてはいずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。胸部 X 線所見の改善度についても Table 18 に示すごとく、3 日目の SPFX 群の改善率が有意 ($p < 0.05$) に高かったが、7 日目および 14 日目の改善率については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 164 例のうち、小委員会により副作用と判定された症例は、SPFX 群 82 例中 5 例 6.1%、OFLX 群 82 例中 5 例 6.1% であり、発現率に関し両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 19)。副作用の内容は SPFX 群では頭重感 1 例、発熱 1 例、消化器症状 3 例で OFLX 群では皮疹 1 例、口内炎 1 例、消化器症状 3 例であった。副作用の程度は軽度が SPFX 群 1 例、OFLX 群 3 例、中等度がそれぞれ 4 例と 2 例であり、中等度の症例はいずれも投薬が中止されている。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消失ないし軽快しており、特に重篤なものは認められなかった。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値の評価対象症例 160 例のうち小委員会により異常と判定された症例は、SPFX 群 78 例中 15 例、19.2%、OFLX 群 82 例中 16 例、19.5% であり、異常発現率について両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 20)。検査値異常の内容は SPFX 群では好酸球増多、トランスアミナーゼの上昇、OFLX 群では好酸球増多、トランスアミナーゼの上昇および BUN の上昇が主たるものであった。これらの異常値はその後、追跡検査し得たほとんど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 150 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 21 に示す。全症例では、SPFX 群 72 例中極めて有用 10 例、有用 55 例、やや有用 3 例、有用でない 4 例で、

極めて有用と有用を合わせた有用率は 90.3%、OFLX 群では 78 例中極めて有用 13 例、有用 56 例、やや有用 4 例、有用でない 5 例で、有用率は 88.5% であった。細菌性肺炎のみについてみると、SPFX 群 65 例中極めて有用 10 例、有用 49 例、やや有用 3 例、有用でない 3 例で有用率は 90.8%、OFLX 群では 69 例中極めて有用 11 例、有用 49 例、やや有用 4 例、有用でない 5 例で有用率は 87.0% であった。以上のごとく、両群の有用率は 87% 以上と高く、いずれも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 22 に示す。全症例では SPFX 群 72 例中極めて有用 18 例、有用 46 例、やや有用 5 例、有用性なし 3 例で有用率は 88.9%、OFLX 群では 78 例中極めて有用 23 例、有用 45 例、やや有用 7 例、有用性なし 3 例で有用率は 87.2% であった。細菌性肺炎に限定すると SPFX 群の有用率は 89.2% (58/65)、OFLX 群のそれは 85.5% (59/69) で、全症例の成績とはほぼ同様であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

近年、ニューキノロン系合成抗菌剤の開発には目ざましいものがあり、抗菌力の増強、抗菌スペクトルの拡大、さらには体内動態面の改良された薬剤が相次いで開発されている。SPFX もその一つであり、本剤はブドウ球菌、レンサ球菌等のグラム陽性菌、グラム陰性菌はもとより、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジア、さらには非定型抗酸菌等に対しても強い抗菌力を有している¹⁻⁴⁾。とりわけ従来のニューキノロン剤では抗菌力が弱かった methicillin-sensitive *S. aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* および *S. pneumoniae* 等のグラム陽性菌に対する抗菌力が優れており、さらに *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* 等のグラム陰性菌、マイコプラズマに対しても強い抗菌作用を示すことが報告されている⁴⁾。また、本剤は経口吸収が優れ、かつ組織移行も良好であり、特に喀痰中には血中濃度を上まわる移行が認められており⁴⁾、血中からの消失半減期も約 16 時間と長い⁴⁾ という特徴を有している。さらに本剤はテオフィリンとの相互作用も認められず^{7, 8)}、消炎鎮痛剤との interaction もほとんどないこと⁹⁾ が知られている。これらの点より、本剤は上記の菌が主たる原因菌である呼吸器感染症に対する治療剤として第一選択薬になり得る可能性がある。

Table 17-1. 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	56	42	12	2	75.0	NS
		OFLX	62	53	8	1	85.5	
	7	SPFX	56	51	5		91.1	NS
OFLX	62	60	2		96.8			
Cough	3	SPFX	48	46	1	1	95.8	NS
		OFLX	49	47	2		95.9	
	7	SPFX	64	46	17	1	71.9	NS
OFLX	73	51	22		69.9			
Volume of sputum	3	SPFX	54	17	37		31.5	NS
		OFLX	60	25	34	1	41.7	
	7	SPFX	53	41	12		77.4	NS
OFLX	60	50	10		83.3			
Property of sputum	3	SPFX	45	41	4		91.1	NS
		OFLX	48	40	8		83.3	
	7	SPFX	54	29	25		53.7	NS
OFLX	60	37	22	1	61.7			
Dyspnea	3	SPFX	53	44	8		83.0	NS
		OFLX	60	52	8	1	86.7	
	7	SPFX	45	42	3		93.3	NS
OFLX	48	43	5		89.6			
Chest pain	3	SPFX	18	15	3		83.3	NS
		OFLX	14	8	6		57.1	
	7	SPFX	18	16	2		88.9	NS
OFLX	13	11	2		84.6			
Rales	3	SPFX	16	16			100	-
		OFLX	12	12			100	
	7	SPFX	21	11	10		52.4	p<0.05 (Fisher)
OFLX	15	13	2		86.7			
WBC	3	SPFX	21	17	4		81.0	NS
		OFLX	14	13	1		92.9	
	7	SPFX	17	16	1		94.1	NS
OFLX	9	9						
Rales	3	SPFX	36	16	20		44.4	NS
		OFLX	34	10	23	1	29.4	
	7	SPFX	41	34	7		82.9	NS
OFLX	35	28	7		80.0			
WBC	3	SPFX	34	29	5		85.3	NS
		OFLX	28	23	5		82.1	
	7	SPFX	41	33	8		80.5	NS
OFLX	38	26	12		68.4			
WBC	7	SPFX	47	40	7		85.1	NS
		OFLX	44	33	11		75.0	
	14	SPFX	46	43	3		93.5	NS
OFLX	37	36	1		97.3			

Table 17-2. Improvement of symptoms, signs and laboratory findings

Items	Day	Treatment group	No. of cases	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate(%)	Statistical analysis
ESR	3	SPFX	48	12	31	5	25.0	NS
		OFLX	49	13	30	6	26.5	
	7	SPFX	53	32	20	1	60.4	NS
		OFLX	53	31	19	3	58.5	
	14	SPFX	51	47	2	2	92.2	NS
		OFLX	48	43	5		89.6	
CRP	3	SPFX	57	26	31		45.6	NS
		OFLX	57	34	21	2	59.6	
	7	SPFX	63	51	12		81.0	NS
		OFLX	65	51	14		78.5	
	14	SPFX	60	54	5	1	90.0	NS
		OFLX	55	52	3		94.5	

Table 18. Improvement of chest X-ray findings

Day	Treatment group	No. of cases	Markedly improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate(%)	Statistical analysis
3	SPFX	56		12	31	8	5	76.8	p < 0.05 (χ^2 -test)
	OFLX	53	2	8	19	18	6	54.7	
7	SPFX	61	5	28	18	9	1	83.6	NS
	OFLX	64	7	29	19	9		85.9	
14	SPFX	59	9	40	9		1	98.3	NS
	OFLX	55	11	27	14	3		94.5	

Table 19. Side effects judged by the committee

Treatment group	SPFX	OFLX	Statistical analysis
No. of cases	82	82	NS
No. of cases with side effects	5 (6.1%)	5 (6.1%)	
Headache dull	1		/
Rash		1	
Epigastric pain		2	
Stomatitis		1	
Nausea · anorexia	1		
Nausea · vomiting	2		
Nausea · vomiting · anorexia		1	
Fever	1		

Table 20. Abnormal laboratory findings judged by the committee

Treatment group	SPFX	OFLX	Statistical analysis
No. of cases	78	82	NS
No. of cases with abnormal laboratory findings	15 (19.2%)	16 (19.5%)	
Eosinocyte ↑	3	3	
WBC ↓ · Eosinocyte ↑	1	1	
Eosinocyte · GOT · GPT · ALP · γ-GTP · LAP ↑	1		
GOT ↑		1	
GPT ↑	4	2	
γ-GTP ↑	1		
ALP ↑	1		
GOT · GPT ↑		2	
GPT · γ-GTP ↑	1		
GPT · LDH ↑	1		
GOT · GPT · ALP · LDH · γ-GTP · LAP ↑	1		
GOT · GPT · ALP · γ-GTP · LAP · T-Bil ↑		1	
GPT · ALP · γ-GTP · LAP · T-Bil ↑		1	
GOT · BUN ↑		1	
LAP · BUN ↑		1	
GOT · GPT · RBC in urine ↑	1		
BUN ↑		2	
Creatinine ↑		1	

今回、我々は細菌性肺炎に対する 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 OFLX を対照薬とする二重盲検群間比較試験を実施した。

今回の試験における SPFX の用法用量は 1 日 1 回 300 mg 朝食後投与とした。先に我々が実施した慢性気道感染症を対象とした SPFX の用量設定試験⁵⁾では、1 日 1 回 200 mg 投与群、1 日 1 回 300 mg 投与群の小委員会判定による有効率はともに 72.9% と差が認められなかった。しかしながら、全症例の約半数を占め、か

つ比較的因子が均質で薬効評価の上で適切と考えられる¹⁰⁾慢性気管支炎に対する有効率は、200 mg 群 69.6%、300 mg 群 82.8% と有意差はないものの、300 mg 群の方が優れていた。これらの結果および一般臨床試験の成績¹¹⁾も考慮して、今回の二重盲検比較試験の用量を 1 日 300 mg に設定した。

対照薬として OFLX を選択した理由は、OFLX が同じニューキノロン系合成抗菌剤であること、本試験の対象疾患とその主要起炎菌に対する適応が承認されている

Table 21. Usefulness judged by the committee

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate(%)	Statistical analysis
			markedly useful	useful	slightly useful	useless		
All of cases	SPFX	72	10	55	3	4	90.3	NS
	OFLX	78	13	56	4	5	88.5	
Bacterial pneumonia	SPFX	65	10	49	3	3	90.8	NS
	OFLX	69	11	49	4	5	87.0	

Table 22. Usefulness judged by doctor in charge

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate(%)	Statistical analysis
			markedly useful	useful	slightly useful	useless		
All of cases	SPFX	72	18	46	5	3	88.9	NS
	OFLX	78	23	45	7	3	87.2	
Bacterial pneumonia	SPFX	65	18	40	4	3	89.2	NS
	OFLX	69	19	40	7	3	85.5	

こと、また、二重盲検比較試験¹¹⁾により細菌性肺炎に対する有用性が証明され、かつ呼吸器感染症に対して汎用されているためである。OFLXの用法用量は1回200mg、1日3回投与としたが、OFLXの細菌性肺炎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こと^{11, 12)}から、この用法用量を採用した。

今回の試験における総投与と症例数は173例であったが、そのうち24例が薬効評価には不適切な症例として小委員会において除かれ、149例が有効性評価の対象となった。これらの症例のうち細菌性肺炎以外に肺化膿症、マイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎等が16例あったが、両薬剤ともこれらの疾患に対して効果が期待できると考えられたので評価対象とした。

有効性評価対象症例について、患者の背景因子を両群間で比較したが、感染症の重症度以外については有意な偏りは認められなかった。偏りが認められた重症度別の症例分布では、SPFX群に比較的難治な中等症の症例がやや多く、逆に軽症例がOFLX群にやや多かったが、薬効評価上、特に問題になる程の差とは考えられず、両薬剤群間の比較は可能と判断した。

今回の有効性および有用性の集計、解析は主として細菌性肺炎および細菌性肺炎にマイコプラズマ肺炎や原発性異型肺炎等を加えた全症例について行った。全症例の小委員会判定による有効率はSPFX群で93.1%、OFLX群で90.9%であり、両薬剤とも優れた効果を示した。細菌性肺炎症例についてもほぼ同様の成績であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。一方、主治医判定による全症例の有効率はSPFX群93.1%、OFLX群92.2%、細菌性肺炎での有効率もほぼ同様の成績であり、委員会判定と主治医判定による臨床効果はよく一致していた。SPFXの第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時の一般臨床試験におけるSPFX 1日300mg投与時の肺炎に対する有効率は87.3%で¹⁾、今回の成績よりやや低率であった。一般臨床試験は1日1~2回投与で行われており、呼吸器感染症では1日1回投与の方が2回投与よりも効果が高い傾向にあること¹⁾、さらに患者背景の相違等により若干の差が見られたものと思われるが、いずれにしても両成績はよく一致しており、今回の成績は再現性のある結果と考えられる。一方、OFLXの肺炎に対する二重盲検比較試験成績の報告はこれまでに2報あり、いずれも

今回の試験と同一の用法用量で実施されている。小林ら¹¹⁾は、OFLX の有効率 85.4% (35/41)、藤森ら¹²⁾は 86.3% (44/51) と報告しており、今回の我々の成績はこれらよりやや高い有効率が得られた。試験実施の年月、患者背景等も異なり、一概にはいえないが、OFLX は上市后 5 年余り経過し、*P. aeruginosa* など一部の菌に対する耐性化が問題になっているが、現在においても優れた臨床効果を有していることを示唆しているといえる。細菌性肺炎以外のマイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、原発性異型肺炎に対しても両剤とも優れた効果を示した。SPFX は *Mycoplasma pneumoniae* および *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* に対しても強い抗菌力を有しており、その MIC は *M. pneumoniae* では 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*Chlamydia* ではすべて 0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり¹⁾、これらの菌による感染症に対する効果も大いに期待できるものと考えられる。

次に、患者背景に偏りの見られた感染症の重症度別に層別して解析した。全症例における軽症例の有効率は SPFX 群が約 5% 高かったが、中等症例ではほぼ同様の有効率であった。

細菌学的検討についてであるが、肺炎症例における起炎菌の捕捉は困難であり、今回も極力検出に努めたにもかかわらず、評価症例の約 1/3 の 50 例に確定されたに過ぎなかった。起炎菌別細菌学的効果は、*S. aureus*, *S. pneumoniae* のグラム陽性菌はいずれの群においても全株消失した。グラム陰性菌については *H. influenzae* と *B. catarrhalis* の分離頻度が高く、SPFX 群では *H. influenzae* と *P. aeruginosa* および *B. melaninogenicus* 各 1 例が経過不明であり、OFLX 群では *P. aeruginosa* の 1 例が不変であったが、それ以外の菌株は全て消失した。新薬シンポジウム時の成績¹⁾では SPFX の MIC₉₀ は *S. aureus* で 0.1, *S. pneumoniae* で 0.39, *B. catarrhalis* および *H. influenzae* で 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。また、300 mg 単回投与時の喀痰中濃度は 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えており、今回の細菌学的効果はこれらの基礎的成績が臨床成績にも十分反映されたものと考えられる。

主治医が記載した随伴症状のうち、小委員会が副作用と判定したのは SPFX 群、OFLX 群ともに 82 例中 5 例、6.1% と全く同等であった。副作用の内容は SPFX 群では頭重感 1 例、消化器症状 3 例、発熱 1 例、OFLX 群では皮疹 1 例、口内炎 1 例、消化器症状 3 例であり、いずれも特に重篤なもの認められなかった。SPFX の新薬シンポジウム時¹⁾の副作用発現率は全体

では 4.8% (133/2754)、内科領域では 4.6% (33/722) であり、今回の成績もほぼこれに近いものであった。一方、これまでに行われた OFLX の二重盲検比較試験時の副作用発現率は小林ら¹¹⁾は 0.1% (8/132)、藤森ら¹²⁾は 0.3% (9/142) と報告しており、今回の我々の結果もこれらの成績と極めて良く一致していた。

臨床検査値異常の発現率は SPFX 群 10.2% (15/78)、OFLX 群 19.5% (16/82) であり、差が認められなかった。その内容は SPFX 群ではトランスアミナーゼの上昇が最も多く、ついで好酸球増多であった。OFLX 群でもトランスアミナーゼの上昇が最も多く、その他好酸球増多、BUN の上昇等が比較的多かった。しかしながら、いずれも特に重篤なものはなく、臨床問題となるものはなかった。今回の臨床検査値異常発現率は両薬剤群ともやや高かったが、小委員会判定では、主治医が異常と判定していなくても、前述の基準に合致するものを異常として取り上げたことも一因であろう。異常の判定に関しては未だ共通の統一基準がなく、今後統一基準の作成が待たれるところである。

有用性は有効性と安全性を勘案して、小委員会および主治医により判定された。小委員会における全症例の有用率は SPFX 群で 90.3%、OFLX 群で 88.5% であり、細菌性肺炎に限定してもほぼ同様の結果であった。また、主治医判定における有用率も小委員会判定とほぼ近似した値であり、両薬剤とも有用性の高い薬剤と考えられる。

以上のごとく、SPFX は細菌性肺炎に対し 1 日 1 回 300 mg の投与により、OFLX 1 回 200 mg の 1 日 3 回投与に匹敵する優れた有効性、安全性および有用性を示した。従って、SPFX は細菌性肺炎に対して OFLX の半量で、しかも 1 日 1 回投与で高い有用性が期待できる薬剤であると考えられる。

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) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against quinolone and methicillin-resistant *Staphylococcus*

Appendix. Collaborating institutes

The First Department of Internal Medicine, Sapporo Hospital, Hokkaido Railway Company
 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University
 Department of Internal Medicine, Sato Hospital
 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University
 Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University
 Division of Respiratory Diseases, Toranomom Hospital
 Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
 Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and School of Hygiene Hospital
 Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Disease Center
 Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
 Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital
 The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine
 Department of Internal Medicine, Toyohashi Municipal Hospital
 Department of Internal Medicine, Meijo Hospital
 Department of Internal Medicine, Fujita Health University, School of Medicine
 Department of Internal Medicine, Orido Hospital
 Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
 The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
 Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
 Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
 First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
 The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
 The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University
 Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Medical Center
 Department of Internal Medicine, Sasebo Municipal General Hospital
 Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
 Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital
 Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital
 Department of Internal Medicine, Nankai Hospital
 Department of Internal Medicine, Tsurumi Hospital

aureus. Antimicrob Agents Chemother 34: 1123~1127, 1990

- 4) 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
- 5) 副島林造, 他: 慢性気道感染症に対する sparfloxacin (SPFX) の用量設定試験成績。Chemotherapy 39 (S-4): 385~404, 1991
- 6) 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

- 7) Okimoto N, Sumi M, Nakahama C, Niki Y and Soejima R: Effect of sparfloxacin on plasma concentration of slow release theophylline. 3rd Int Symp New Quinolones, Vancouver, July 12~14, 1990
- 8) Hasegawa T, Miyatake H, Yamaki K, Takagi K and Satake T: Lack of effect of sparfloxacin on the pharmacokinetics of theophylline in asthmatic patients. 3rd Int Symp New Quinolones, Vancouver, July 12~14, 1990

- 9) 野崎正勝, 田中和彦, 武田憲明, 丹羽雅之, 河野健一, 小林基博, 鶴見日登: Sparfloxacin の抗炎症薬併用時における中枢興奮作用。Chemotherapy 39 (S-4): 167~174, 1991
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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

COMPARATIVE STUDY OF SPARFLOXACIN AND OFLOXACIN IN BACTERIAL PNEUMONIA BY THE DOUBLE BLIND METHOD

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

Akira Saito and Ichiro Nakayama
College of Medical Technology, Hokkaido University and Related Hospital

Tamotsu Takishima and Yasuo Tanno
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University

Kotaro Oizumi*, Akira Watanabe, Kazuo Sato and Kikuo Onuma
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
Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo

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

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

Hiroichi Tanimoto
The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Hideo Ikemoto and Tsuneo Hamamoto
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University

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

Shoichiro Irimajiri and Mitsuo Obana
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Fumio Matsumoto and Takero Imai
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

Osamu Sekine and Yasutoshi Suzuki
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Hajimu Takeda
Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

Tatsuo Satake, Kenzo Takagi, Kenichi Yamaki, Yasunobu Noda,
Hideo Gonda and Kiyoshi Suzuki
The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University,
School of Medicine and Related Hospitals

Katsutaka Torikai, Masakuni Tomii, Masataka Tajima and Tatsuo Hamamoto
Department of Internal Medicine, Fujita Health University,
School of Medicine 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

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

Osamu Kurimura and Hideo Sasaki
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

Yoshiro Sawae and Koji Takaki
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

Minoru Yoshida and Masayuki Nakanishi
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University

Kohei Hara, Shigeru Kono, Hironobu Koga, Koichi Watanabe,
Kenji Irifune, Sadahiro Asai, Jun Araki and Hideo Mashimoto
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Nagasaki University and Related Hospitals

Keizo Matsumoto, Kazunori Oishi, Hirofumi Tanaka and Hidefumi Ishikawa
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,
Nagasaki University and Related Hospital

Kiyoshi Shima, Shinobu Takenaka and Taketoshi Matsumoto
Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Mitsunobu Akashi and Hiroshi Nagaoka
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita and Related Hospitals

Atsushi Saito
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
University of the Ryukyus

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 bacterial pneumonia 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 173 patients (SPFX 86, OFLX 87) were enrolled in the trial. The number of evaluable cases according to the criteria proposed by the committee was 149 for clinical efficacy (SPFX 72, OFLX 77), 164 for side effects (SPFX 82, OFLX 82), 160 for laboratory findings (SPFX 78, OFLX 82), and 150 for usefulness (SPFX 72, OFLX 78). There was no significant difference in the rate of background factors of the patients except in the distribution of severity of the disease between the two groups.

2) The clinical efficacy rate judged by the committee was 93.1% (67/72) in the SPFX group and 90.9% (70/77) in the OFLX group, and judged by the doctor in charge was 93.1% (67/72) and 92.2% (71/77), respectively, without any significant difference between the two groups.

3) The bacteriological eradication rate was 100% (22/22) in the SPFX group and 96.6% (28/29) in the OFLX group, without any significant difference between the two groups.

4) The incidence of side effects was 6.1% (5/82) in both groups, and that of abnormal laboratory findings was 19.2% (15/78) in the SPFX group and 19.5% (16/82) in the OFLX group, the difference between the two groups being without any significance.

5) The usefulness rate judged by the committee was 90.3% (65/72) in the SPFX group and 88.5% (69/78) in the OFLX group, and judged by the doctor in charge was 88.9% (64/72) and 87.2% (68/78), 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 bacterial pneumonia.