

## 【原著・臨床試験】

皮膚細菌感染症に対する grepafloxacin と ofloxacin の  
二重盲検比較試験成績

荒田 次郎<sup>1)a, b)</sup>・松浦 能子<sup>1)</sup>・梅村 茂夫<sup>1)</sup>・長尾 洋<sup>1)</sup>・片山 治子<sup>1)</sup>・三好 薫<sup>1)</sup>  
 森 健一<sup>1)</sup>・大河原 章<sup>2)</sup>・小泉 洋子<sup>2)</sup>・石橋 康正<sup>3)b) #1)</sup>・五十棲 健<sup>3)</sup>・高橋 久<sup>4)</sup>  
 渡辺 晋一<sup>4)</sup>・大西 誉光<sup>4)</sup>・松村智佳子<sup>4)</sup>・相原 浩<sup>4)</sup>・阿部 稔彦<sup>4)</sup>・鈴木 拓<sup>4)</sup>  
 斎藤 隆三<sup>5)</sup>・漆畑 修<sup>5)</sup>・水野 惇子<sup>5)</sup>・細野久美子<sup>5)</sup>・蟹澤 素子<sup>5)</sup>・原田昭太郎<sup>6)</sup>  
 中西 浩<sup>6)</sup>・川端 康浩<sup>6)</sup>・富澤 尊儀<sup>7)</sup>・新村 真人<sup>8)</sup>・上出 良一<sup>8)</sup>・伊丹 聡巳<sup>8)</sup>  
 横井 清<sup>8)</sup>・飯野真由美<sup>8)</sup>・川島 眞<sup>9)</sup>・永山三千代<sup>9)</sup>・吉川 伸子<sup>9)</sup>・中嶋 弘<sup>10)</sup>  
 佐々木哲雄<sup>10)</sup>・影山 恵<sup>10)</sup>・一山 伸一<sup>10)</sup>・森 俊二<sup>11) #2)</sup>・神谷 秀喜<sup>11)</sup>・米田 和史<sup>11)</sup>  
 中谷 明美<sup>11)</sup>・広瀬美知代<sup>11)</sup>・今村 貞夫<sup>12)</sup>・堀口 裕治<sup>12)</sup>・立花 隆夫<sup>12)</sup>・荻野 篤彦<sup>12)</sup>  
 土岐真理子<sup>12)</sup>・安野 洋一<sup>13)</sup>・小西 啓介<sup>13)</sup>・奥田 良治<sup>13)</sup>・朝田 康夫<sup>14) #3)</sup>・堀尾 武<sup>14)</sup>  
 西嶋 攝子<sup>14)</sup>・黒川 一郎<sup>14)</sup>・魚井美由紀<sup>14)</sup>・山本 昇壯<sup>15)</sup>・亀好 良一<sup>15)</sup>・矢野 貴彦<sup>15)</sup>  
 浜中 和子<sup>15)</sup>・岡野 伸二<sup>15)</sup>・秀 道広<sup>15)</sup>・荒瀬 誠治<sup>16)</sup>・浦野 芳夫<sup>16)</sup>・南 満芳<sup>16)</sup>  
 佐々木司郎<sup>16)</sup>・小玉 肇<sup>17)</sup>・池田 政身<sup>17)</sup>・堀 嘉昭<sup>18)b)</sup>・中山樹一郎<sup>18)</sup>・占部 篤道<sup>18)</sup>  
 安元慎一郎<sup>18)</sup>・吉田彦太郎<sup>19) #4)</sup>・田中 敬一<sup>19)</sup>・土居 剛士<sup>19)</sup>・大野まさき<sup>19)</sup>・神崎 保<sup>20)</sup>  
 金蔵 拓郎<sup>20)</sup>・片平 充彦<sup>20)</sup>・中島 光好<sup>21)c)</sup>・出口 浩一<sup>22)d)</sup>

<sup>1)</sup>岡山大学医学部皮膚科学教室\*および協力施設, <sup>2)</sup>北海道大学医学部皮膚科学教室,

<sup>3)</sup>東京大学医学部皮膚科学教室(#1)現:東京通信病院皮膚科),

<sup>4)</sup>帝京大学医学部皮膚科学教室および協力施設,

<sup>5)</sup>東邦大学医学部第2皮膚科学教室および協力施設, <sup>6)</sup>関東通信病院皮膚科,

<sup>7)</sup>関東労災病院皮膚科, <sup>8)</sup>東京慈恵会医科大学皮膚科学教室,

<sup>9)</sup>東京女子医科大学皮膚科学教室, <sup>10)</sup>横浜市立大学医学部皮膚科学教室および協力施設,

<sup>11)</sup>岐阜大学医学部皮膚科学教室および協力施設(#2)現:森皮膚科),

<sup>12)</sup>京都大学医学部皮膚科学教室および協力施設,

<sup>13)</sup>京都府立医科大学皮膚科学教室および協力施設,

<sup>14)</sup>関西医科大学皮膚科学教室および協力施設(#3)現:朝田皮膚科クリニック),

<sup>15)</sup>広島大学医学部皮膚科学教室および協力施設,

<sup>16)</sup>徳島大学医学部皮膚科学教室および協力施設, <sup>17)</sup>高知医科大学皮膚科学教室,

<sup>18)</sup>九州大学医学部皮膚科学教室および協力施設,

<sup>19)</sup>長崎大学医学部皮膚科学教室および協力施設(#4)現:社会保険広島市民病院皮膚科),

<sup>20)</sup>鹿児島大学医学部皮膚科学教室, <sup>21)</sup>浜松医科大学薬理学教室,

<sup>22)</sup>東京総合臨床検査センター研究部

<sup>a)</sup>執筆者・治験総括医師, <sup>b)</sup>小委員会委員,

<sup>c)</sup>コントローラー, <sup>d)</sup>細菌検査機関責任者

(平成8年10月14日受付・平成9年3月27日受理)

新しいニューキノロン系合成抗菌薬である grepafloxacin (GPFX) につき, 皮膚科領域での有効性, 安全性および有用性を客観的に評価するため, 浅在性化膿性疾患を対象として ofloxacin (OFLX) との二重盲検比較試験を多施設共同で行った。用法・用量は GPFX 1回 200 mg 1日1回経口投与, OFLX

1 回 200 mg 1 日 3 回経口投与した。対象疾患は第Ⅱ群（癩，癩腫症，癰）および第Ⅳ群（蜂巣炎（蜂窩織炎），丹毒）とし，各施設の治験審査委員会の承認を得た後，informed consent の得られた患者を対象とした。投与期間は 7 日間とした。

1. 臨床効果（最終全般改善度）：総症例 227 例中，臨床効果解析対象症例は 209 例であり，各投与群の有効率は GPFX 群 90.5 % (95/105)，OFLX 群 88.5 % (92/104) であった。両薬剤群間の有効率に有意な差は認められず，有効率の差の 90 % 信頼区間は -5.0 % ~ 9.0 % であり，同等性が検証された。

2. 細菌学的効果：菌消失率は GPFX 群 86.0 % (49/57)，OFLX 群 88.3 % (53/60) であった。両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

3. 副作用および臨床検査値異常変動：副作用発現率は GPFX 群 6.4 % (7/109)，OFLX 群 9.1 % (10/110) であり，臨床検査値異常変動発現率は GPFX 群 2.2 % (2/91)，OFLX 群 7.6 % (7/92) であった。副作用発現率および臨床検査値異常変動発現率において，両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

4. 安全性：安全率は GPFX 群 91.7 % (100/109)，OFLX 群 85.5 % (94/110) であった。安全率において，両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

5. 有用性：有用率は GPFX 群 87.7 % (93/106)，OFLX 群 83.5 % (91/109) であった。両薬剤群間の有用率に有意な差は認められず，有用率の差の 90 % 信頼区間は -3.6 % ~ 12.1 % であり，同等性が検証された。

以上の成績より，浅在性化膿性疾患の治療において，GPFX 1 回 200 mg 1 日 1 回投与は OFLX 1 回 200 mg 1 日 3 回投与と同等の臨床的有用性を有すると考えられた。

**Key words:** grepafloxacin, ofloxacin, 浅在性化膿性疾患, 二重盲検比較試験

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社により開発されたニューキノロン系の合成抗菌薬である。その化学構造は Fig. 1 に示すようにキノリン骨格の 1 位にシクロプロピル基，5 位にメチル基，6 位にフッ素および 7 位に 3-メチルピペラジニル基を有している。

本剤はグラム陽性菌，グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し，殺菌的に作用する。特にメチシリン耐性菌を含む *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性菌に対して既存の同系薬剤より強い抗菌力を示し，また，マイコプラズマ，レジオネラ，クラミジアに対しても強い抗菌力を示す<sup>1-4)</sup>。

本剤を健康成人男子に 100, 200, 300 および 400 mg を単回経口投与した時の最高血中濃度は，それぞれ 0.41, 0.66, 0.99 および 1.62  $\mu\text{g/ml}$  であり，用量相関性が認められた。血中半減期は長く 11.0~12.5 時間で，1 日 1 回投与での治療が十分可能であると予想された。また，本剤の吸収における食事の影響はほとんど受けず，反復投与での蓄積性

は認められない<sup>5)</sup>。本剤の尿中排泄率は 10~12 % であり，主に胆汁を介して糞便中へ排泄され<sup>6)</sup>，腎機能障害患者においても本剤の血中濃度は大きく影響されることはない<sup>6)</sup>。

皮膚科領域における本剤の臨床的有用性および至適用法・用量を検討する目的で行った臨床後期第二相試験において，浅在性化膿性疾患に対する本剤の有用性が確認され，またその臨床用量は 1 日 200 mg (分 1) が適当であると推定された。また，本剤のヒト皮膚組織への移行性の検討においても，血中濃度を上回る皮膚組織内濃度が得られ，良好な皮膚組織移行性が確認された<sup>7)</sup>。

以上の成績より，浅在性化膿性疾患に対する本剤の有効性，安全性および有用性を客観的に評価する目的で ofloxacin (OFLX) を対照薬とした二重盲検比較試験を実施したので，その成績を報告する。なお，本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)」を遵守して実施した。

## I. 試験方法

本試験は平成 5 年 4 月から平成 6 年 8 月までの期間に表記 20 施設および協力施設の各治験審査委員会の承認を得て実施した。

### 1. 対象疾患

浅在性化膿性疾患群<sup>8)</sup>（第Ⅰ群～第Ⅵ群）のうち抗菌薬の治療効果の判定にもっとも適していると考えられる以下の 2 疾患群を対象とした。

第Ⅱ群：癩，癩腫症，癰

第Ⅳ群：蜂巣炎（蜂窩織炎），丹毒

### 2. 対象患者の選択基準・除外基準

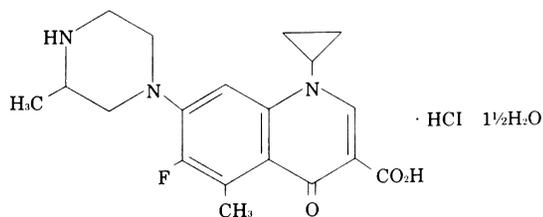


Fig. 1. Chemical structure of grepafloxacin.

## 1) 選択基準

- ①年齢は原則として16歳以上80歳未満とした。
- ②性別および入院・外来は問わないこととした。
- ③感染症として症状・所見が明確で、経口抗菌薬の対象となる患者とした。

## 2) 除外基準

下記に該当する患者は対象から除外した。

- ①重症感染症で経口抗菌薬による治療では効果が期待できない症例。
- ②基礎疾患または合併症が重篤あるいは進行性で試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難な症例。
- ③重篤な肝、腎機能障害を有する症例。
- ④従来キノロン系抗菌薬に対してアレルギーの既往歴を有する症例。
- ⑤てんかんなどの痙攣性疾患またはこれらの既往歴を有する症例。
- ⑥本試験開始直前にGPFXまたはOFLXがすでに投与された症例。
- ⑦本試験開始時、すでに病勢が自然軽快中の症例。
- ⑧試験薬剤投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例。
- ⑨妊娠、妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例。
- ⑩80歳未満の症例であっても、高齢のため薬効および安全性評価に影響すると考えられる障害を有するか、あるいは有することが予測される症例。
- ⑪その他、担当医師が対象として不適当と判断した症例。

## 3. 患者の同意

本試験の実施にあたっては、患者または法定代理人に下記事項について十分説明し、本人または代理人の同意を文書あるいは口頭で得た。

- ①試験の目的および方法
- ②予期される効果および危険性
- ③当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容
- ④試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
- ⑤同意した場合でも随時これを撤回できること
- ⑥その他患者の人権の保護に関し必要な事項

## 4. 試験方法

## 1) 試験デザイン

GPFX 200 mg (分1)/日 (GPFX群) と、OFLX 600 mg (分3)/日 (OFLX群) の2群間による二重盲検比較試験とした。

## 2) 試験薬剤

被験薬としてGPFX 200 mgを含有する錠剤、対照薬としてOFLX 100 mgを含有する錠剤を用いた。両薬剤は形状が異なり、また、用法も異なるためそれぞ

れ外観上識別不能なプラセボ錠を作成し、ダブルダミー法とした。

なお、本試験に使用したGPFXおよび同プラセボ錠は大塚製薬株式会社で製造され、またOFLXおよび同プラセボ錠は第一製薬株式会社より提供を受けた。

## 3) 投与方法および投与期間

投与方法はFig. 2に示すように、GPFX群はA薬剤としてGPFX 1錠を1包、B薬剤としてOFLXプラセボ2錠を1包とし、OFLX群はA薬剤としてGPFXプラセボ1錠を1包、B薬剤としてOFLX 2錠を1包として、各群とも原則として、A薬剤は1日1回朝食後に、B薬剤は1日3回毎食後に経口投与することとした。投与期間は7日間とした。

## 4) 投与順

4症例分を1組とし、患者の受付順に薬剤包装箱に記載した薬剤番号の若い順に投与した。ひとつの番号の薬剤は1人の患者のみに使用した。

## 5) 薬剤の包装および割り付け

薬剤は、A薬剤およびB薬剤の各々7日分 (A薬剤7包、B薬剤21包) を1症例分として、外観上識別不能な白箱に収め厳封し、コントローラーが各群2症例ずつ計4症例分を1組とし無作為に割り付けた。薬剤包装箱の表示は、「OPC-OF錠 (皮膚科) ○組○番」とし、番号をつけて配付した。コントローラーは、試験終了までのkey codeの保管ならびに開封、key code開封後のデータの不変性および統計処理の公平性の保証などにあたった。

## 5. 識別不能性

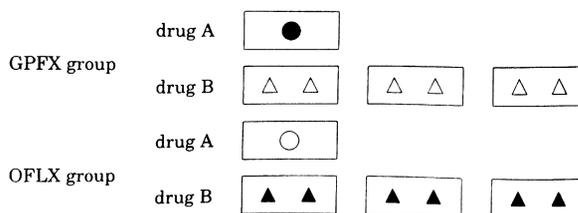
識別不能性の確認はコントローラーが行った。

## 6. 品質試験

薬剤割り付け後、コントローラーが無作為に抜き取った試験薬剤について、崩壊、溶出、含量などの製剤試験を星薬科大学薬剤学教室 (永井恒司教授) に依頼して実施した。その結果、両薬剤とも規格に適合することが確認された。

## 7. 併用薬剤および処置

- ①他の抗菌薬 (局所投与を含む) および非ステロイ



● : GPFX 200 mg tablet    ▲ : OFLX 100 mg tablet  
○ : GPFX placebo tablet    △ : OFLX placebo tablet  
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Fig. 2. Test drug design.

下系消炎薬は、併用しないこととした。

②薬剤の効果判定に影響を与えると考えられるステロイド薬、消炎酵素薬、解熱鎮痛薬、制酸薬、鉄化合物などの併用は原則として避けることとした。

③投与期間中は治療のための特別な処置は原則として避けることとした。

#### 8. 投与の中止

次のような場合、治験薬剤の投与を中止することとし、その時点で投与開始 7 日後実施すべき観察および検査ならびに判定を行った。ただし、無効の判定は最低 3 日後に行うこととした。

①対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合

②治癒と判定した場合

③随伴症状、臨床検査値異常あるいは症状の増悪のため投与継続が困難と判断された場合

④症状・所見の改善が認められず、投与の継続が不適当と判断された場合

⑤本人または法定代理人などから中止の申入れがあった場合

⑥その他、担当医師が投与中止の必要を認めた場合

なお、治療の途中で患者の来院が途絶えたため、治験継続が不可能となった場合は、できる限り来院を促し、転帰を追跡調査することとした。

#### 9. 観察・検査項目および時期

##### 1) 重症度 (投与開始日)

皮膚症状および全身症状から重症度を次の 3 段階で判定した。

1: 軽症, 2: 中等症, 3: 重症

##### 2) 治療開始時病勢 (投与開始日)

次の 3 段階で判定した。

1: 進行停止, 2: 悪化中, 3: 急激悪化中

##### 3) 臨床症状

下記の観察および測定は、投与開始前、投与開始 4 日後および 7 日後に実施することとした。所定の日に実施することが不可能な場合には、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 7 日間未満で投与を中止した場合あるいは他薬剤に変更した場合には、投与中止時点で必ず観察および測定を行うこととした。

①体温は観察日の最高体温とした。

②自覚症状・他覚所見の群別の評価項目は下記の通りとした。

第Ⅱ群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 排膿

第Ⅳ群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹

##### ③自覚症状・他覚所見の程度

次の 5 段階で評価した。

0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度, ③: 高度から増悪した場合

##### 4) 全般改善度

観察日ごとに投与前と比較した自覚症状・他覚所見の改善度を次の 6 段階で評価することとした。

####: 治癒, ###: 著しく改善, ##: 改善, #: やや改善, 0: 不変, ×: 増悪

##### 5) 細菌学的検査

投与開始前および投与終了後に病巣より採取した検体をケンキポーター<sup>®</sup>にて東京総合臨床検査センター研究部 (責任者: 出口浩一) に郵送し、細菌の分離同定ならびに GPFX と OFLX の MIC 測定を日本化学療法学会標準法<sup>9,10)</sup> により行った。なお、採取した検体 (菌分離材料) が起炎菌の推定および細菌学的効果の判定にふさわしいものか否か、担当医師の判定 (適否) を調査表に記載することとした。また、細菌の分離同定については各施設においても極力実施し、参考とした。

##### 6) 随伴症状

投与開始後、観察日ごとに随伴症状の有無を確認し、随伴症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、随伴症状に対する治療、症状の経過、治験薬剤の投与および治験薬剤との因果関係などを調査表に記録した。また、因果関係は、次の 5 段階で判定し、①明らかに関連ありから③関連あるかもしれないまでを副作用とした。

①明らかに関連あり, ②多分関連あり, ③関連あるかもしれない, ④関連ないらしい, ⑤関連なし

##### 7) 臨床検査

投与開始前および投与終了後に下記の検査を実施した。

血液: 赤血球数, 網状赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数

肝機能: s-GOT, s-GPT, Al-P, ビリルビン

腎機能: BUN, 血清クレアチニン

血糖

尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣

その他: 血清電解質 (Na, K, Cl), 赤沈 (1 時間値), CRP

投与開始後に臨床上有意な異常変動を認めた場合は、可能な限り正常値または投与前値に復するまで追跡調査を実施することとした。異常変動の判定は日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>11)</sup> にしたがった。因果関係は次の 5 段階で判定し、①明らかに関連ありから③関連あるかもしれないまでを臨床検査値異常変動とした。

①明らかに関連あり, ②多分関連あり, ③関連あるかもしれない, ④関連ないらしい, ⑤関連なし

##### 8) 評価・観察の補填

自覚症状および全般改善度が所定の評価日に観察されていない場合には、その前日または翌日で観察されていれば、その成績で補うこととした。したがって、

評価日4日後の場合は3日後、5日後の優先順位で、また評価日7日後の場合は6日後、8日後の優先順位でそれぞれ補った。

なお、自覚症状および全般改善度の評価日別の解析にあたっては、所定評価日の観察が未実施の場合の取り扱いは次のとおりとした。

(1) 4日後評価が未実施の場合は、その成績は欠落とした。

(2) 7日後評価が未実施の場合は、4日後評価をその成績とした。

## 10. 判定項目および基準

### 1) 治験担当医師による判定

治験担当医師による判定は、治験薬剤投与7日後あるいは投与中止時点に下記の項目について行った。

#### (1) 臨床効果(最終全般改善度)

治験薬剤投与終了時(中止の場合はその時点)の全般改善度をもとに、病期、病勢、治癒までの期間などを考慮にいれ、次の4段階および判定不能に判定した。

①著効、②有効、③やや有効、④無効

#### (2) 安全性

副作用および臨床検査値異常変動の推移をもとに、次の4段階および判定不能に判定した。

①安全である、②ほぼ安全である(副作用や臨床検査値異常変動が認められても特に処置をしないで投与を継続できた場合)、③やや問題がある(処置をして投与を継続できた場合)、④問題がある(投与の中止に至った場合)

#### (3) 有用性

臨床効果および安全性を勘案し、次の5段階および判定不能に判定した。

①きわめて有用、②有用、③やや有用、④有用性なし、⑤問題あり

### 2) 小委員会による検討

#### (1) 細菌学的効果

試験終了後、開鍵前に担当医師より提出された調査表および細菌学的検査成績をもとに、担当医師の判定した検体(菌分離材料)の適否を参考として起炎菌の

推定および細菌学的効果の判定を行った。細菌学的効果は次の4段階および判定不能に判定した。

①消失、②一部消失、③菌交代、④不変

ただし、投与開始前に菌が分離された症例で投与終了時の細菌学的検査が未実施であっても以下の場合には細菌学的効果は「消失」として扱った。

(i) 全般改善度が治癒の症例

(ii) 投与終了時に各群で次の症状が「0:なし」となった症例

第Ⅱ群: 自発痛、腫脹、排膿

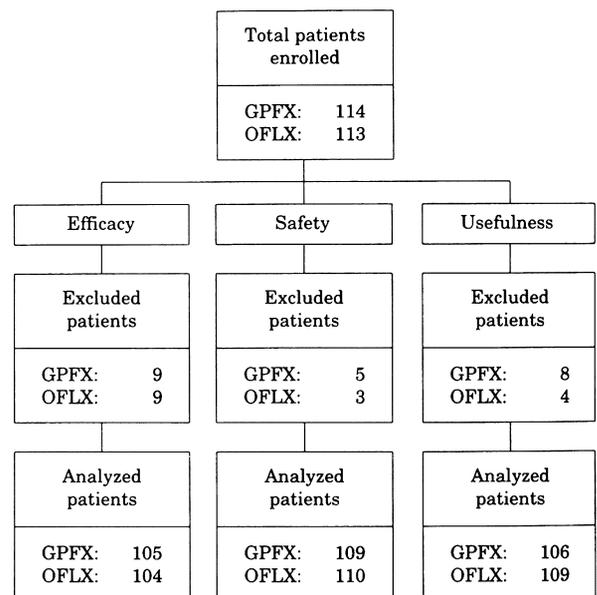
第Ⅳ群: 自発痛、腫脹

(2) その他の判定項目について

臨床効果、安全性、有用性、随伴症状および臨床検査値異常について、担当医師判定の妥当性を検討し、必要があれば担当医師に再度検討をお願いした。

### 11. 小委員会

荒田次郎、石橋康正、堀嘉昭および渡辺晋一の委員で構成した。



GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Fig. 3. Patients enrolled.

Table 1. Reasons for exclusion

Reason	Efficacy		Safety		Usefulness	
	GPFX	OFLX	GPFX	OFLX	GPFX	OFLX
	number of patients					
Levofloxacin prior to test drug administration	1				1	
Insufficient observation	2	1			2	1
Discontinued due to side effect	1	5				
Failed to return after 1st visit	5	3	5	3	5	3
Total	9	9	5	3	8	4

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 2. Patient characteristics

Characteristics		GPFX	OFLX	Statistical analysis
		number of patients		
Sex	males	66	70	$\chi^2$ : p = 0.596
	females	39	34	
Age (years)	≤ 19	5	6	U: p = 0.1325
	20~29	20	28	
	30~39	23	21	
	40~49	15	19	
	50~59	16	10	
	60~69	21	16	
	70~79	5	2	
	80≤	0	2	
Body weight (kg)	≤ 39	1	1	U: p = 0.4908
	40~49	6	9	
	50~59	27	15	
	60~69	26	26	
	70≤	15	17	
	unknown	30	36	
Disease group	II	69	69	$\chi^2$ : p = 1.000
	IV	36	35	
Disease	furuncle	47	53	$\chi^2$ : p = 0.813
	furunculosis	11	9	
	carbuncle	11	7	
	cellulitis	28	26	
	erysipelas	8	9	
In/out patients	inpatients	9	9	$\chi^2$ : p = 0.608
	outpatients	95	95	
	out→in patient	1	0	
Severity	mild	18	24	U: p = 0.2258
	moderate	71	68	
	severe	16	12	
Underlying disease · Complication	no	72	65	$\chi^2$ : p = 0.437
	yes	33	39	
Combination drugs	no	85	88	$\chi^2$ : p = 0.604
	yes	20	16	
Surgical intervention	no	76	76	$\chi^2$ : p = 1.000
	yes	29	28	
Disease status at first visit	stationary	12	10	U: p = 0.9999
	aggravating	80	83	
	rapidly aggravating	13	11	
Antibiotics prior to test drug administration	no	99	95	$\chi^2$ : p = 0.579
	yes	6	9	
Duration of test drug administration (days)	within 3 day	2	2	U: p = 0.6465
	4~5	8	6	
	6~7	95	96	
Total		105	104	

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 3. Clinical isolates before treatment

	Organism isolated	GPFX	OFLX	Statistical analysis
		number of patients		
Monomicrobial isolation	<i>S. aureus</i>	27	24	] $\chi^2$ : p = 0.999
	CNS	18	22	
	<i>S. pyogenes</i>	3	3	
	others	8	7	
	subtotal	56	56	
Polymicrobial isolation	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> and other organism (s)	3	3	
	<i>S. aureus</i> and other organism (s)	5	5	
	CNS, <i>S. pyogenes</i> and other organism (s)	1	1	
	CNS and other organism (s)	5	4	
	others	2	2	
	subtotal	16	15	
Total		72	71	

CNS: coagulase-negative staphylococci  
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 4. Sensitivity distribution of isolates ( $10^6$  CFU/ml)

Drug	Drug group	MIC ( $\mu$ g/ml)													Total	Statistical analysis
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		
GPFX	GPFX	3	25	19	21	13	4	4	1		1	1	1		93	U: p = 0.1795
	OFLX	6	20	26	24	6	4	1		1					88	
OFLX	GPFX			1	8	44	7	17	8	4	1	1	2		93	U: p = 0.0565
	OFLX		1	3	11	41	15	9	5	3					88	

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 5. Overall clinical efficacy

Drug group	No. of patients	Overall clinical efficacy				Efficacy rate: $\geq$ good (%)	Statistical analysis	
		excellent	good	fair	poor		test of clinical equivalence efficacy rate difference (GPFX-OFLX) (90 % CI of the difference)	U, $\chi^2$ test
GPFX	105	55	40	5	5	90.5	2.0 %	NS (U: p = 0.3087) $\chi^2$ : p = 0.8033
OFLX	104	47	45	7	5	88.5	(-5.0 % ~ 9.0 %)	

NS: not significant

CI: confidence interval

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

## 12. 解析対象症例の検討

試験終了後、開鍵前に個々の症例についてコントローラーと小委員会が協議し、各評価項目に対する解析対象症例を決定した。

## 13. 集計・解析

データの解析は、試験開始前に設定された解析項目にもとづいて、コントローラーの指導のもとに大塚製薬株式会社新薬開発本部統計解析室が実施した。

## 1) 背景因子

臨床効果解析対象例についての両群間の分布の偏りの点検には、カテゴリーに自然な順序関係が存在する因子に対して U 検定、そうでない因子に対して  $\chi^2$  検定を用いた。

## 2) 主要評価項目

改善率に対してその差の 90% 信頼区間を算出し、臨床的に許容される差を 10% とした場合の同等性の検討を行った。なお、改善率とは臨床効果では有効以上、有用性では有用以上の率とした。また、臨床効果および有用性に対しては  $\chi^2$  検定、U 検定（有意水準 5% 両側）を用い、安全性に対しては  $\chi^2$  検定を用いて両群間の比較を行った。

## 3) 副次的評価項目

4 日後、7 日後の全般改善度に対して  $\chi^2$  検定、U 検定（有意水準 5% 両側）を用いて両群間の比較を行っ

た。副作用および臨床検査値異常変動の発現率に対して Fisher の直接確率計算法（有意水準 5% 両側）を用いて両群間の比較を行った。

## II. 結 果

## 1. 症例の内訳

症例の構成を Fig. 3 に示した。総症例は 227 例（GPFX 群 114 例、OFLX 群 113 例）であり、臨床効果解析対象症例は 209 例（GPFX 群 105 例、OFLX 群 104 例）、安全性解析対象症例は 219 例（GPFX 群 109 例、OFLX 群 110 例）、有用性解析対象症例は 215 例（GPFX 群 106 例、OFLX 群 109 例）であった。また、副作用解析対象症例は 219 例（GPFX 群 109 例、OFLX 群 110 例）、臨床検査値異常解析対象症例は 183 例（GPFX 群 91 例、OFLX 群 92 例）であった。臨床効果、安全性および有用性の除外・脱落症例の内訳（理由および取り扱いとその症例数）を Table 1 に示した。なお、治験開始直前に levofloxacin (LVFX) が投与された症例については、LVFX が対照薬である OFLX の活性本体であることから、臨床効果および有用性の解析対象より除外した。各解析項目において、解析対象から除外した症例数に両薬剤群間で偏りは認められなかった。

## 2. 背景因子

## 1) 患者の背景因子（投与開始時）(Table 2)

Table 6. Clinical efficacy according to diagnosis

Disease group	Diagnosis	Drug group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate: ≥good (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
II (Deep-seated hair follicle infection)	furuncle	GPFX	47	26	19	1	1	95.7	NS (U: p=0.3921) ( $\chi^2$ : p=0.3521)
		OFLX	53	26	21	6	0	88.7	
	furunculosis	GPFX	11	6	4	1	0	90.9	+ (U: p=0.0529) NS ( $\chi^2$ : p=0.1945)
		OFLX	9	2	3	0	4	5/9	
	carbuncle	GPFX	11	5	4	1	1	81.8	NS (U: p=0.5761) ( $\chi^2$ : p=0.6691)
		OFLX	7	1	6	0	0	7/7	
	subtotal	GPFX	69	37	27	3	2	92.8	NS (U: p=0.1146) ( $\chi^2$ : p=0.2740)
		OFLX	69	29	30	6	4	85.5	
IV (Deep-seated diffuse infection)	cellulitis	GPFX	28	12	12	2	2	85.7	NS (U: p=0.2775) ( $\chi^2$ : p=0.3939)
		OFLX	26	14	11	1	0	96.2	
	erysipelas	GPFX	8	6	1	0	1	7/8	NS (U: p=0.3243) ( $\chi^2$ : p=1.0000)
		OFLX	9	4	4	0	1	8/9	
	subtotal	GPFX	36	18	13	2	3	86.1	NS (U: p=0.6682) ( $\chi^2$ : p=0.4490)
		OFLX	35	18	15	1	1	94.3	

+ : p<0.1, NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

臨床効果解析対象症例 209 例 (GPFX 群 105 例, OFLX 群 104 例) の患者背景を Table 2 に示した。性別, 年齢, 体重, 疾患群, 感染症診断名, 入院・外来区分, 重症度, 基礎疾患・合併症の有無, 併用薬の有無, 外科的処置の有無, 開始時病勢, 治験薬剤投与直前の他の化学療法の有無, 投与期間といった患者背景因子の分布において, 両薬剤群間に偏りは認められなかった。

## 2) 分離菌 (Table 3)

投与開始前に分離された菌は両薬剤群とも *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci (CNS) が多く, 各菌種の分離頻度に関して両薬剤群間に偏りは認められなかった。

## 3) 分離菌に対する MIC 分布 (Table 4)

全分離菌 203 株のうち GPFX および OFLX の MIC 測定を実施し得たのは 181 株であり, GPFX および OFLX の MIC 分布をそれぞれ GPFX 群, OFLX 群で比較した結果, OFLX の MIC 分布において両薬剤群間に偏りが認められた。

## 3. 臨床効果 (最終全般改善度) (Table 5)

GPFX 群は 105 例中, 著効 55 例, 有効 40 例, やや有効 5 例, 無効 5 例で有効率 (有効以上の割合) は 90.5 % であった。OFLX 群は 104 例中, 著効 47 例, 有効 45 例, やや有効 7 例, 無効 5 例で有効率は 88.5 % であった。両薬剤群間に有意な差は認められず, 有効率の差 (GPFX 群 - OFLX 群) の 90 % 信頼区間は -5.0 % ~ 9.0 % であり, 臨床的に許容される差を 10 % とした場合の同等性が検証された。

### (1) 疾患別臨床効果 (Table 6)

癩に対する有効率は GPFX 群 95.7 % (45/47) および OFLX 群 88.7 % (47/53), 癩腫症では 90.9 % (10/11) および 5/9, 癩では 81.8 % (9/11) および 7/7 であり II 群全体ではそれぞれ 92.8 % (64/69) および 85.5 % (59/69) であった。蜂巣炎 (蜂窩織炎) に対する有効率は GPFX 群 85.7 % (24/28) および OFLX 群 96.2 % (25/26), 丹毒では 7/8 および 8/9 であり, IV 群全体ではそれぞれ 86.1 % (31/36) および 94.3 % (33/35) であった。各疾患別および疾患群別において

Table 7. Clinical efficacy according to disease severity

Disease group	Severity	Drug group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate: $\geq$ good (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
II	mild	GPFX	14	7	6	1	0	92.9	NS (U: p=0.3077) ( $\chi^2$ : p=1.0000)
		OFLX	18	13	3	2	0	88.9	
	moderate	GPFX	45	26	17	1	1	95.6	* (U: p=0.0145)
		OFLX	42	14	22	3	3	85.7	NS ( $\chi^2$ : p=0.2239)
	severe	GPFX	10	4	4	1	1	80.0	NS (U: p=0.5676) ( $\chi^2$ : p=1.0000)
		OFLX	9	2	5	1	1	7/9	
IV	mild	GPFX	4	2	2	0	0	4/4	NS (U: p=0.9025)
		OFLX	6	3	3	0	0	6/6	
	moderate	GPFX	26	12	10	2	2	84.6	NS (U: p=0.7857) ( $\chi^2$ : p=0.6642)
		OFLX	26	12	12	1	1	92.3	
	severe	GPFX	6	4	1	0	1	5/6	NS (U: p=0.3768) ( $\chi^2$ : p=1.0000)
		OFLX	3	3	0	0	0	3/3	
Total	mild	GPFX	18	9	8	1	0	94.4	NS (U: p=0.3714) ( $\chi^2$ : p=1.0000)
		OFLX	24	16	6	2	0	91.7	
	moderate	GPFX	71	38	27	3	3	91.5	+ (U: p=0.0810) NS ( $\chi^2$ : p=0.7136)
		OFLX	68	26	34	4	4	88.2	
	severe	GPFX	16	8	5	1	2	81.3	NS (U: p=0.8211) ( $\chi^2$ : p=1.0000)
		OFLX	12	5	5	1	1	83.3	

\*: p<0.05, +: p<0.1, NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

(2) 重症度別臨床効果 (Table 7)

軽症に対する有効率は、GPFX 群 94.4 % (17/18) および OFLX 群 91.7 % (22/24)、中等症ではそれぞれ 91.5 % (65/71) および 88.2 % (60/68)、重症ではそれぞれ 81.3 % (13/16) および 83.3 % (10/12) であった。いずれの重症度においても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。また、疾患群別にみると、第Ⅱ群の中等症に対する臨床効果の分布において有意な差が認められた (U 検定:  $p=0.0145$ )。

(3) 開始時病勢別臨床効果 (Table 8)

進行停止の症例に対する有効率は、GPFX 群 91.7 % (11/12) および OFLX 群 80.0 % (8/10) であり、悪化中の症例に対してはそれぞれ 90.0 % (72/80) および 88.0 % (73/83) であった。急激悪化中の症例ではそれぞれ 92.3 % (12/13) および 100 % (11/11) であった。いずれにおいても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

(4) 外科的処置有無別臨床効果 (Table 9)

外科的処置「無」に対する有効率は GPFX 群 92.1 % (70/76), OFLX 群 85.5 % (65/76), 「有」では GPFX 群 86.2 % (25/29), OFLX 群 96.4 % (27/28) であり、いずれにおいても両薬剤群間で有意な差は認められなかった。また、疾患群別にみると、第Ⅱ群での外科的処置「無」に対する臨床効果の分布に有意な差が認められた (U 検定:  $p=0.0222$ )。

(5) 分離菌別臨床効果 (Table 10)

投与開始前における分離菌が確認された症例に対する有効率は GPFX 群 90.3 % (65/72), OFLX 群 90.1 % (64/71) であった。単独菌感染においては GPFX 群 92.9 % (52/56), OFLX 群 89.3 % (50/56) であり、このうち分離頻度が高かった *S. aureus*, CNS に対しては、GPFX 群がそれぞれ 88.9 % (24/27), 94.4 % (17/18), OFLX 群がそれぞれ 91.7 % (22/24), 86.4 % (19/22) であった。また、複数菌感染では GPFX 群 81.3 % (13/16), OFLX 群 93.3 % (14/15) であった。

Table 8. Clinical efficacy according to disease state

Disease group	Disease state	Drug group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate: ≥good (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
II	stationary	GPFX	8	4	4	0	0	8/8	+ (U: $p=0.0831$ )
		OFLX	7	1	4	2	0	5/7	NS ( $\chi^2$ : $p=0.3883$ )
	aggravating	GPFX	54	29	20	3	2	90.7	NS
		OFLX	56	27	21	4	4	85.7	(U: $p=0.4585$ ) ( $\chi^2$ : $p=0.6024$ )
	rapidly aggravating	GPFX	7	4	3	0	0	7/7	NS
		OFLX	6	1	5	0	0	6/6	(U: $p=0.1763$ )
IV	stationary	GPFX	4	2	1	1	0	3/4	NS
		OFLX	3	0	3	0	0	3/3	(U: $p=0.6933$ ) ( $\chi^2$ : $p=1.0000$ )
	aggravating	GPFX	26	12	11	1	2	88.5	NS
		OFLX	27	13	12	1	1	92.6	(U: $p=0.7824$ ) ( $\chi^2$ : $p=0.9646$ )
	rapidly aggravating	GPFX	6	4	1	0	1	5/6	NS
		OFLX	5	5	0	0	0	5/5	(U: $p=0.2230$ ) ( $\chi^2$ : $p=0.1000$ )
Total	stationary	GPFX	12	6	5	1	0	91.7	+ (U: $p=0.0661$ )
		OFLX	10	1	7	2	0	80.0	NS ( $\chi^2$ : $p=0.8649$ )
	aggravating	GPFX	80	41	31	4	4	90.0	NS
		OFLX	83	40	33	5	5	88.0	(U: $p=0.6487$ ) ( $\chi^2$ : $p=0.8673$ )
	rapidly aggravating	GPFX	13	8	4	0	1	92.3	NS
		OFLX	11	6	5	0	0	100.0	(U: $p=0.8936$ ) ( $\chi^2$ : $p=1.0000$ )

+ :  $p<0.1$ , NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 9. Clinical efficacy according to whether surgery was performed

Surgical intervention	Disease group	Drug group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate: ≥good (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
no	II	GPFX	45	26	17	2	0	95.6	* (U: p=0.0222)
		OFLX	47	18	20	5	4	80.9	+ (χ <sup>2</sup> : p=0.0641)
	IV	GPFX	31	16	11	2	2	87.1	NS
		OFLX	29	14	13	1	1	93.1	(U: p=0.9934) (χ <sup>2</sup> : p=0.7305)
	subtotal	GPFX	76	42	28	4	2	92.1	+ (U: p=0.0743)
		OFLX	76	32	33	6	5	85.5	NS (χ <sup>2</sup> : p=0.3033)
yes	II	GPFX	24	11	10	1	2	87.5	NS
		OFLX	22	11	10	1	0	95.5	(U: p=0.5991) (χ <sup>2</sup> : p=0.6653)
	IV	GPFX	5	2	2	0	1	4/5	NS
		OFLX	6	4	2	0	0	6/6	(U: p=0.3570) (χ <sup>2</sup> : p=0.9237)
	subtotal	GPFX	29	13	12	1	3	86.2	NS
		OFLX	28	15	12	1	0	96.4	(U: p=0.3328) (χ <sup>2</sup> : p=0.3705)

\*: p<0.05, +: p<0.1, NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

いずれにおいても両薬剤群間で有意な差は認められなかった。

#### 4. 全般改善度 (Table 11)

投与 4 日後の改善率 (改善以上の割合) は GPFX 群 73.9 % (65/88) および OFLX 群 77.9 % (67/86) であった。また, 7 日後の改善率はそれぞれ 91.4 % (96/105) および OFLX 群 88.5 % (92/104) であった。いずれにおいても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 5. 評価日別自他覚症状の推移 (Table 12)

硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 排膿の程度の分布は, いずれの評価日においても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 6. 細菌学的効果 (Table 13)

菌消失率は GPFX 群 86.0 % (49/57), OFLX 群 88.3 % (53/60) であり, いずれにおいても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

##### (1) 分離菌別細菌学的効果 (Table 14)

単独菌感染例では GPFX 群 86.4 % (38/44) および OFLX 群 91.3 % (42/46), 複数菌感染例ではそれぞれ 84.6 % (11/13) および 78.6 % (11/14) であり, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

##### (2) 分離菌の消長 (Table 15)

分離頻度の高かった *S. aureus* の消失率は GPFX 群 87.0 % (20/23) および OFLX 群 80.0 % (20/25) であり, CNS ではそれぞれ 95.7 % (22/23) および 95.8

% (23/24) であった。グラム陽性菌全体では GPFX 群 87.7 % (50/57) および OFLX 群 89.1 % (57/64) であった。グラム陰性菌および嫌気性菌を含む全体ではそれぞれ 89.0 % (65/73) および 90.9 % (70/77) であった。いずれにおいても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 7. 副作用 (Table 16)

副作用は GPFX 群では 109 例中 7 例 (発現率 6.4 %), OFLX 群では 110 例中 10 例 (発現率 9.1 %) に認められ, 発現率において両薬剤群間に有意な差は認められなかった。なお, 発現症状に重篤なものはなく, 投与継続中, あるいは中止および処置により消失した。

#### 8. 臨床検査値異常 (Table 17)

臨床検査値異常変動は, GPFX 群では 91 例中 2 例 (発現率 2.2 %), OFLX 群では 92 例中 7 例 (発現率 7.6 %) に認められ, 発現率において両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 9. 安全性 (Table 18)

安全率 (安全であるの割合) は GPFX 群 91.7 % (100/109) および OFLX 群 85.5 % (94/110) で, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 10. 有用性 (Table 19)

GPFX 群 106 例中, きわめて有用 54 例, 有用 39 例, やや有用 5 例, 有用性なし 7 例, 問題あり 1 例で有用率 (有用以上の割合) は 87.7 % (93/106) であった。一方 OFLX 群は 109 例中, きわめて有用 41 例, 有用

Table 10. Clinical efficacy according to isolated organism

Organism	Drug group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate: ≥ good (%)	Statistical analysis		
			excellent	good	fair	poor				
Mono-microbial isolation	<i>S. aureus</i>	GPFX	27	14	10	1	2	88.9	NS (U: p=0.4522) χ <sup>2</sup> : p=1.0000	
		OFLX	24	9	13	1	1	91.7		
	CNS	GPFX	18	9	8	1	0	94.4	NS (U: p=0.6090) χ <sup>2</sup> : p=0.7506	
		OFLX	22	10	9	1	2	86.4		
	<i>S. pyogenes</i>	GPFX	3	2	1	0	0	3/3	NS (U: p=0.7921)	
		OFLX	3	2	1	0	0	3/3		
	others	GPFX	8	3	5	0	0	8/8	NS (U: p=0.9480) χ <sup>2</sup> : p=0.9449	
		OFLX	7	3	3	0	1	6/7		
	subtotal	GPFX	56	28	24	2	2	92.9	NS (U: p=0.3883) χ <sup>2</sup> : p=0.7404	
		OFLX	56	24	26	2	4	89.3		
	Poly-microbial isolation	<i>S. aureus, S. pyogenes</i> and other organism (s)	GPFX	3	2	1	0	0	3/3	NS (U: p=0.5050)
			OFLX	3	3	0	0	0	3/3	
<i>S. aureus</i> and other organism (s)		GPFX	5	2	1	1	1	3/5	NS (U: p=0.7424) χ <sup>2</sup> : p=1.0000	
		OFLX	5	2	2	1	0	4/5		
CNS, <i>S. pyogenes</i> and other organism (s)		GPFX	1	1	0	0	0	1/1	NS (U: p=1.0000)	
		OFLX	1	0	1	0	0	1/1		
CNS and other organism (s)		GPFX	5	4	1	0	0	5/5	NS (U: p=0.4561)	
		OFLX	4	2	2	0	0	4/4		
others		GPFX	2	1	0	1	0	1/2	NS (U: p=1.0000) χ <sup>2</sup> : p=1.0000	
		OFLX	2	1	1	0	0	2/2		
subtotal		GPFX	16	10	3	2	1	81.3	NS (U: p=0.9109) χ <sup>2</sup> : p=0.6406	
		OFLX	15	8	6	1	0	93.3		
Total	GPFX	72	38	27	4	3	90.3	NS (U: p=0.4136) χ <sup>2</sup> : p=1.0000		
	OFLX	71	32	32	3	4	90.1			

CNS: coagulase-negative staphylococci

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

50例、やや有用8例、有用性なし6例、問題あり4例で有用率は83.5% (91/109)であった。両薬剤群間に有意な差は認められず、有用率の差(GPFX群-OFLX群)の90%信頼区間は-3.6%~12.1%であり、臨床的に許容される差を10%とした場合の同等性が検証された。

### III. 考 按

GPFXの抗菌力はtosufloxacin (TFLX)とほぼ同等の抗ブドウ球菌作用、抗レンサ球菌作用を示す<sup>1-4)</sup>。我々が行った後期第二相試験<sup>7)</sup>の臨床分離株についてみ

ると、*S. aureus* (n=63)に対するGPFXのMICは0.024 μg/ml~12.5 μg/ml, MIC<sub>50</sub> 0.05 μg/ml, MIC<sub>90</sub> 0.2 μg/ml, OFLXのそれらはそれぞれ0.1 μg/ml~12.5 μg/ml, 0.39 μg/ml, 0.78 μg/mlである。CNSに対しても、ほぼ同様の結果である。

GPFXの200 mg内服後の血漿中濃度のピーク値(C<sub>max</sub>)は0.66 ± 0.03 μg/ml, ピーク値に達する時間(T<sub>max</sub>)は1.9 ± 0.3時間, β相の半減期(T<sub>1/2β</sub>)は11.9 ± 0.9時間である<sup>5)</sup>。皮膚内移行率は平均126%であり、よい移行率を示している<sup>7)</sup>。200 mg内服24時間

Table 11. Overall improvement classified by evaluation day

Evaluation day	Drug group	No. of patients	Overall improvement rating						Improvement rate: ≥ + (%)	Statistical analysis
			###	##	+	+	0	×		
number of patients										
4	GPFX	88	5	32	28	16	4	3	73.9	NS (U: p=0.8136) χ <sup>2</sup> : p=0.6556
	OFLX	86	3	29	35	13	3	3	77.9	
7	GPFX	105	41	41	14	4	1	4	91.4	NS (U: p=0.5280) χ <sup>2</sup> : p=0.6289
	OFLX	104	35	46	11	7	3	2	88.5	

###: cured, ##: remarkably improved, +: moderately improved, +: slightly improved, 0: unchanged, ×: aggravated

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

後の検討のなされた2例での成績では、血中濃度 0.10 μg/ml, 0.18 μg/ml, 皮膚内濃度 0.72 μg/g, 0.72 μg/g で、皮膚内濃度/血中濃度比は 514.3 % である<sup>7)</sup>。24 時間後でも十分の皮膚内濃度が得られると思われる。OFLX 200 mg 内服時の C<sub>max</sub> は 2.07 μg/ml, T<sub>max</sub> 0.64 時間, T<sub>1/2β</sub> 5.1 時間である。OFLX の皮膚内移行も血中濃度と同レベル以上になる傾向にある<sup>12-14)</sup>。

両薬剤を比べると、抗菌力は GPFX が優れ (2~8 倍)、血中濃度・皮膚内濃度は OFLX が高い (約 3 倍)。T<sub>1/2β</sub> は GPFX が約 2 倍長く、組織内の半減期はもう少し長いと考えられる。

以上を総合すると GPFX 200 mg 1 日 1 回内服と OFLX 200 mg 1 日 3 回内服の臨床効果を比較することは意義あることと考えられる。OFLX 200 mg 1 日 3 回内服は広く用いられて、皮膚細菌感染症の治療薬としての評価は定着している。今回の臨床比較試験の対照薬として OFLX を選んだのは以上の理由による。

対象疾患はⅡ群 (癩, 癩腫症, 癩), Ⅳ群 (蜂巣炎, 丹毒) とした。皮膚の急性感染症として代表的なもので、感染以外の要因の関与が少なく、抗菌薬の効果をみるのに適しているからである。

症例の内訳, 患者の背景因子, 分離菌については両薬剤群間に偏りはなく, OFLX の MIC 分布で GPFX 群にやや耐性よりの分離菌が多いという傾向はあったが, 全体として両薬剤群間の比較解析を進めるのに支障はないと判断した。

GPFX の後期第二相試験での有効率はⅡ群 44/48 (91.7 %), Ⅳ群 38/44 (86.4 %), Ⅱ群+Ⅳ群 82/92 (89.1 %) であった。今回得られた GPFX 群の有効率 95/105 (90.5 %) とほぼ同様である。OFLX の新薬シンポジウム (第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会 1982 年名古屋) 時の有効率は, Ⅱ群 24/24 (100 %), Ⅳ群 11/13 (84.6 %), Ⅱ群+Ⅳ群 35/37 (94.6 %) であった。今回得られた成績 92/104 (88.5 %) と大きな隔たりはない。有効率において両薬剤群間に有意差は

なく, 同等性検定においても GPFX は OFLX より 10 % 以上劣らないことが検証されたことは, GPFX 200 mg 1 日 1 回ですでに評価の定まっている OFLX 200 mg 1 日 3 回に劣らない有効性が期待できることが示されたこととなる。

投与 4 日後の改善率は薬剤の“切れあじ”をみるよい目安であるが, GPFX 群 65/88 (73.9 %), OFLX 群 67/86 (77.9 %) で両薬剤群間に有意差はなく, “切れあじ”の点でも同等とみることができる。

分離菌別臨床効果, 細菌学的効果にも差はみられず, いずれの点からみても両薬剤群は同等とみなされる。

副作用の発現率にも有意差はなかった。GPFX はキノリン骨格 8 位の C に H が結合しているのみである。この部位が methoxy 基で置換されているか, OFLX のように pyridobenzoxazine となっている場合, 光に対する安定性が増し, 光毒性が減ずるというデータがある<sup>15,16)</sup>。GPFX は基礎実験では enoxacin (ENX) と同程度の光毒性を示している (新薬シンポジウム, 第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会 1993 年神戸市)。ENX は臨床に使われて光線過敏症の頻度の比較的高い薬剤である<sup>17)</sup>。OFLX の光線過敏症の報告はきわめてまれである。GPFX の光線過敏症は後期第二相試験までは報告されていない。今回の比較試験でも両薬剤群ともに光線過敏症はなかった。しかし, この副作用は広く一般に使われてはじめて明らかになるので今後の注意が必要である。GPFX は血中濃度がやや低い点は抗菌力でカバーしていて, この点は光線過敏症の発現を低下させるのに有利であるが, T<sub>1/2β</sub> が長い点は不利かも知れない。また, 横紋筋融解症はニューキノロンの副作用としても最近問題となり出した<sup>18)</sup>。今回の試験ではこれを示唆するような随伴症状はみられなかった。

臨床検査値異常は両薬剤群間に有意差はなく, 重篤なものはなかった。OFLX 群に 1 例血糖の軽度低下 (83→62 mg/dl) がみられているが, 異常低値とまではいえず自覚的にも特に訴えはなかった。OFLX 群にみ

Table 12. Clinical course of symptoms on each evaluation day

		1st visit		4th day		7th day	
		GPFX	OFLX	GPFX	OFLX	GPFX	OFLX
		number of patients					
Induration	③	—	—	1	0	1	0
	3	27	27	6	3	3	0
	2	50	51	22	19	5	9
	1	25	20	40	44	45	42
	0	3	6	19	20	51	53
	U-test	NS p = 0.9371		NS p = 0.3383		NS p = 0.7316	
Spontaneous pain	③	—	—	1	0	1	0
	3	18	23	1	2	0	1
	2	45	42	7	3	3	4
	1	25	25	21	26	9	3
	0	17	14	58	55	92	96
	U-test	NS p = 0.4513		NS p = 0.9657		NS p = 0.2924	
Tenderness	③	—	—	1	0	1	0
	3	45	48	2	4	1	4
	2	43	45	15	13	3	3
	1	15	9	33	41	20	15
	0	2	2	37	28	80	82
	U-test	NS p = 0.4240		NS p = 0.3679		NS p = 0.7271	
Redness	③	—	—	1	0	2	0
	3	51	48	7	5	3	3
	2	51	53	19	21	6	7
	1	3	3	44	51	33	45
	0	0	0	17	9	61	49
	U-test	NS p = 0.7377		NS p = 0.5522		NS p = 0.1971	
Swelling	③	—	—	1	0	2	0
	3	42	44	7	3	3	2
	2	52	44	14	16	5	7
	1	11	15	41	47	19	23
	0	0	1	25	20	76	72
	U-test	NS p = 0.8942		NS p = 0.9414		NS p = 0.7147	
Pus	③	—	—	0	0	0	0
	3	11	12	2	1	1	1
	2	16	18	4	5	2	2
	1	27	30	13	19	6	9
	0	16	10	37	31	61	58
	U-test	NS p = 0.3663		NS p = 0.3257		NS p = 0.5016	

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 13. Bacteriologic response

Drug group	No. of patients	Bacteriologic response				Eradication rate* (%)	Statistical analysis
		eradicated	decreased	new microorganism	persisted		
GPFX	57	47	2	2	6	86.0	NS
OFLX	60	52	3	1	4	88.3	( $\chi^2$ : p=0.9153)

$$\text{*Eradication rate (\%)} = \frac{\text{eradicated} + \text{new microorganism}}{\text{No. of patients}} \times 100$$

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 14. Bacteriologic response according to isolated organism

	Organism	Drug group	No. of patients	Bacteriologic response			Eradication rate* (%)	Statistical analysis	
				eradicated	decreased	new micro-organism			
									number of patients
Mono-microbial isolation	<i>S. aureus</i>	GPFX	17	14	0	0	3	82.4	NS
		OFLX	18	14	0	0	4	77.8	( $\chi^2$ : p=1.0000)
	CNS	GPFX	17	16	0	0	1	94.1	NS
		OFLX	19	19	0	0	0	100	( $\chi^2$ : p=0.9550)
	<i>S. pyogenes</i>	GPFX	3	2	0	0	1	2/3	NS
		OFLX	3	3	0	0	0	3/3	( $\chi^2$ : p=1.0000)
	others	GPFX	7	5	0	1	1	6/7	NS
		OFLX	6	5	0	1	0	6/6	( $\chi^2$ : p=1.0000)
	subtotal	GPFX	44	37	0	1	6	86.4	NS
		OFLX	46	41	0	1	4	91.3	( $\chi^2$ : p=0.6818)
Poly-microbial isolation	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> and other organism (s)	GPFX	2	2	0	0	0	2/2	—
		OFLX	3	3	0	0	0	3/3	—
	<i>S. aureus</i> and other organism (s)	GPFX	4	2	1	1	0	3/4	NS
		OFLX	4	2	2	0	0	2/4	( $\chi^2$ : p=1.0000)
	CNS, <i>S. pyogenes</i> and other organism (s)	GPFX	1	0	1	0	0	0/1	NS
		OFLX	1	1	0	0	0	1/1	( $\chi^2$ : p=1.0000)
	CNS and other organism (s)	GPFX	5	5	0	0	0	5/5	NS
		OFLX	4	3	1	0	0	3/4	( $\chi^2$ : p=0.9056)
	others	GPFX	1	1	0	0	0	1/1	—
		OFLX	2	2	0	0	0	2/2	—
subtotal	GPFX	13	10	2	1	0	84.6	NS	
	OFLX	14	11	3	0	0	78.6	( $\chi^2$ : p=1.0000)	

CNS: coagulase-negative ataphylococci

$$\text{*Eradication rate (\%)} = \frac{\text{eradicated} + \text{new microorganism}}{\text{No. of patients}} \times 100$$

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 15. Bacteriologic response according to organism isolated

Organism	Drug group	No. of strains	Bacteriologic response		Eradication rate* (%)	Statistical analysis		
			eradicated	persisted				
			number of strains					
Aerobes	<i>S. aureus</i>	GPFX	23	20	3	87.0	NS	
		OFLX	25	20	5	80.0	( $\chi^2$ : p=0.7961)	
	CNS	GPFX	23	22	1	95.7	NS	
		OFLX	24	23	1	95.8	( $\chi^2$ : p=1.0000)	
	GPB	<i>S. pyogenes</i>	GPFX	6	5	1	5/6	NS
		OFLX	7	7	0	7/7	( $\chi^2$ : p=0.9360)	
	others	GPFX	5	3	2	3/5	NS	
		OFLX	8	7	1	7/8	( $\chi^2$ : p=0.6395)	
	subtotal	GPFX	57	50	7	87.7	NS	
		OFLX	64	57	7	89.1	( $\chi^2$ : p=1.0000)	
	GNR	GPFX	8	7	1	7/8	NS	
		OFLX	6	6	0	6/6	( $\chi^2$ : p=1.0000)	
subtotal	GPFX	65	57	8	87.7	NS		
	OFLX	70	63	7	90.0	$\chi^2$ : p=0.8790		
Anaerobes	GPFX	8	8	0	8/8	-		
	OFLX	7	7	0	7/7	-		
Total	GPFX	73	65	8	89.0	NS		
	OFLX	77	70	7	90.9	( $\chi^2$ : p=0.9133)		

CNS: coagulase-negative staphylococci, GNR: gram-negative rods

$$\text{*Eradication rate (\%)} = \frac{\text{eradicated}}{\text{No. of strains}} \times 100$$

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 16. Adverse reactions

Drug	GPFX			OFLX			
Total No. of patient evaluated	109			110			
No. of patients with adverse reactions	7			10			
Incidence of adverse reactions	6.4 % <sup>a</sup>			9.1 % <sup>a</sup>			
	Severity:	mild	moderate	severe	mild	moderate	severe
Adverse reactions	insomnia					2 <sup>a)</sup>	
	headache					1 <sup>*</sup>	
	sleepiness				1 <sup>*</sup>		
	stomachache	1 <sup>*</sup>					
	stomach heaviness				1 <sup>*</sup>		
	stomach discomfort	1 <sup>**</sup>					
	upper abdominal dull pain				1 <sup>a)</sup>		
	nausea			1 <sup>*</sup>		1 <sup>**</sup>	
	vomiting			1 <sup>**</sup>			
	nausea, vomiting				1 <sup>***</sup>		
	diarrhea	1 <sup>*</sup>				1 <sup>***</sup>	
	urticaria			1 <sup>**</sup>			
	pruritus, generalized erythema				1 <sup>**</sup>		
	erythema of limbs-trunk						1 <sup>*</sup>
palpitation						1 <sup>*</sup>	

<sup>a</sup>incidence of adverse reactions: not significant (Fisher's test: p=0.6273)

Relation to test drug: \*\*\*definite, \*\*probable, \*possible

<sup>a)</sup> 1 identical patient

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 17. Abnormal laboratory findings

Drug	GPFX	OFLX
Total No. of patients evaluated	91	92
No. of patients with abnormal laboratory findings	2	7
Incidence of abnormal laboratory findings	2.2 % <sup>a</sup>	7.6 % <sup>a</sup>
Parameters [before→after]		Eosinophils ↑ [6 (720) →17 % (1,326 (mm <sup>3</sup> ))] GOT ↑* GPT ↑* BUN ↑* [18→34 IU/l] [25→50 IU/l] [10.1→22.4 mg/dl] Total Bilirubin ↑* Direct Bilirubin ↑* GPT ↑** [0.8→1.4 mg/dl] [29→40 IU/l] [0.3→0.6 mg/dl] Al-p ↑* Direct Bilirubin ↑* [179→336 IU/l] [0.1→0.4mg/dl] K ↑* [4.0→6.5 mEq/l] Blood Glucose ↓* [83→62 mg/dl] Blood Glucose ↑** Urine Glucose ↑** [96→162 mg/dl] [- → +]

<sup>a</sup>incidence of abnormal laboratory findings: not significant (Fisher's test: p=0.1768)

Relation to test drug: \*\*probable, \*possible

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 18. Overall safety

Drug group	No. of patients	Overall safety				Safety rate: safe (%)	Statistical analysis
		safe	almost safe	safety questioned	not safe		
		number of patients					
GPFX	109	100	6	0	3	91.7	NS
OFLX	110	94	10	0	6	85.5	( $\chi^2$ : p=0.2110)

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 19. Overall usefulness

Drug group	No. of patients	Overall usefulness					Usefulness rate: $\geq$ useful (%)	Statistical analysis	
		remarkably useful	useful	slightly useful	not useful	to be cautioned		test of clinical equivalence usefulness rate difference (GPFX - OFLX) (90 % CI of the difference)	U, $\chi^2$ test
		number of patients							
GPFX	106	54	39	5	7	1	87.7	4.2 %	+ (U: p=0.0561)
OFLX	109	41	50	8	6	4	83.5	(-3.6 % ~ 12.1 %)	NS ( $\chi^2$ : p=0.4885)

+ : p<0.1, NS: not significant

CI: confidence interval

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

られた中枢神経系副作用が、今回の試験では GPFX 群にみられていない点は注目してよいかも知れない。

以上、有効性、安全性、有用性いずれも GPFX 群と OFLX 群間に有意差はなく、GPFX 200 mg 1 日 1 回内服は OFLX 200 mg 1 日 3 回内服と同様に、皮膚細菌感染症の治療に有用な薬剤となり得ると結論された。

#### 文 献

- 1) Neu H C, Fang W, Gu J, et al.: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310~1315, 1992
- 2) Sader H S, Erwin M E, Jones R N: *In vitro* activity of OPC-17116 compared to other broad-spectrum fluoroquinolones. *Eur J Clin Microbiol* 11: 372~381, 1992
- 3) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 4) Wakebe H, Mitsunashi S: Comparative *in vitro* activities of new quinolone OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2185~2191, 1992
- 5) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 他: Grepafloxacin の臨床第一相試験. *日化療会誌* 43 (S-1): 155~175, 1995
- 6) 河田幸道, 伊藤康久, 山田伸一郎, 他: 腎機能障害患者における grepafloxacin の体内動態に関する検討. *日化療会誌* 43 (S-1): 190~193, 1995
- 7) 荒田次郎, 松浦能子, 秋山尚範, 他: 浅在性化膿性疾患に対する grepafloxacin の臨床的検討. *日化療会誌* 43 (S-1): 468~480, 1995
- 8) 荒田次郎, 神崎寛子, 金本昭紀子, 他: 浅在性化膿性疾患に対する Cefdiner と Cefaclor との二重盲検比較試験成績. *日化療会誌* 37 (S-2): 1016~1042, 1989
- 9) MIC 測定法改定委員会: 再小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *日化療会誌* 29: 76~79, 1981
- 10) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *日化療会誌* 27: 559~560, 1979
- 11) 副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. *日化療会誌* 39: 687~689, 1991
- 12) 渡辺晋一, 大原国章, 川島 真, 他: 皮膚科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的研究. *日化療会誌* 32 (S-1): 967~974, 1984
- 13) 高橋 久, 小澄法夫, 星野 学, 他: DL-8280 の皮膚感染症に対する基礎的・臨床的検討. *日化療会誌* 32 (S-1): 975~979, 1984
- 14) 富澤尊儀, 山口淳子, 木下三和子: DL-8280 の皮膚組織への移行と皮膚科領域における臨床効果の検討. *日化療会誌* 32 (S-1): 980~990, 1984
- 15) Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, et al.: Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1715~1719, 1992
- 16) Marutani K, Masahiko M, Yohko O, et al.: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agents with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long wavelength UV light. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2217~2223, 1993
- 17) 荒田次郎: 皮膚・軟部組織感染症 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編). *キノロン薬*, p243~250, ライフサイエンス, 東京, 1991
- 18) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と横紋筋融解症. *医薬品副作用情報* No. 128, p2~4

### A multicenter, double-blind, double-placebo comparative study of grepafloxacin versus ofloxacin in the treatment of skin and skin structure infections

Jirô Arata<sup>1)</sup>, Yoshiko Matsuura<sup>1)</sup>, Shigeo Umemura<sup>1)</sup>, Hiroshi Nagao<sup>1)</sup>,  
 Haruko Katayama<sup>1)</sup>, Kaoru Miyoshi<sup>1)</sup>, Ken-ichi Mori<sup>1)</sup>, Akira Ogawara<sup>2)</sup>,  
 Hiroko Koizumi<sup>2)</sup>, Yasumasa Ishibashi<sup>3)</sup>, Ken Iozumi<sup>3)</sup>, Hisashi Takahashi<sup>4)</sup>,  
 Shin-ichi Watanabe<sup>4)</sup>, Takamitsu Ohnishi<sup>4)</sup>, Chikako Matsumura<sup>4)</sup>, Hiroshi Aihara<sup>4)</sup>,  
 Toshihiko Abe<sup>4)</sup>, Taku Suzuki<sup>4)</sup>, Ryuzo Saito<sup>5)</sup>, Osamu Urushibata<sup>5)</sup>,  
 Atsuko Mizuno<sup>5)</sup>, Kumiko Hosono<sup>5)</sup>, Motoko Kanizawa<sup>5)</sup>, Shotaro Harada<sup>6)</sup>,  
 Hiroshi Nakanishi<sup>6)</sup>, Yasuhiro Kawabata<sup>6)</sup>, Takanori Tomizawa<sup>7)</sup>, Michihito Niimura<sup>8)</sup>,  
 Ryoichi Kamide<sup>8)</sup>, Satomi Itami<sup>8)</sup>, Kiyoshi Yokoi<sup>8)</sup>, Mayumi Iino<sup>8)</sup>,  
 Makoto Kawashima<sup>9)</sup>, Michiyo Nagayama<sup>9)</sup>, Nobuko Yoshikawa<sup>9)</sup>, Hiroshi Nakajima<sup>10)</sup>,  
 Tetsuo Sasaki<sup>10)</sup>, Megumi Kageyama<sup>10)</sup>, Shin-ichi Ichiyama<sup>10)</sup>, Shunji Mori<sup>11)</sup>,  
 Hideki Kamiya<sup>11)</sup>, Kazufumi Yoneda<sup>11)</sup>, Akemi Nakatani<sup>11)</sup>, Michiyo Hirose<sup>11)</sup>,  
 Sadao Imamura<sup>12)</sup>, Yuji Horiguchi<sup>12)</sup>, Takao Tachibana<sup>12)</sup>, Atsuhiko Ogino<sup>12)</sup>,  
 Mariko Toki<sup>12)</sup>, Hirokazu Yasuno<sup>13)</sup>, Keisuke Konishi<sup>13)</sup>, Yoshiharu Okuda<sup>13)</sup>,  
 Yasuo Asada<sup>14)</sup>, Takeshi Horio<sup>14)</sup>, Setsuko Nishijima<sup>14)</sup>, Ichiro Kurokawa<sup>14)</sup>,  
 Miyuki Uoi<sup>14)</sup>, Shoso Yamamoto<sup>15)</sup>, Yoshikazu Kameyoshi<sup>15)</sup>, Takahiko Yano<sup>15)</sup>,

Kazuko Hamanaka<sup>15</sup>, Shinji Okano<sup>15</sup>, Michihiro Hide<sup>15</sup>, Seiji Arase<sup>16</sup>,  
Yoshio Urano<sup>16</sup>, Mitsuyoshi Minami<sup>16</sup>, Shiro Sasaki<sup>16</sup>, Hajime Kodama<sup>17</sup>,  
Masami Ikeda<sup>17</sup>, Yoshiaki Hori<sup>18</sup>, Juichiro Nakayama<sup>18</sup>, Atsumichi Urabe<sup>18</sup>,  
Shin-ichiro Yasumoto<sup>18</sup>, Hikotaro Yoshida<sup>19</sup>, Keiichi Tanaka<sup>19</sup>, Takeshi Doi<sup>19</sup>,  
Masaki Ohno<sup>19</sup>, Tamotsu Kanzaki<sup>20</sup>, Takuro Kanekura<sup>20</sup>, Yoshihiko Katahira<sup>20</sup>,  
Mitsuyoshi Nakashima<sup>21</sup> and Koichi Deguchi<sup>22</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatology, Okayama University Medical School and Affiliated Hospitals, 2-5-1 Shikada-cho, Okayama 700, Japan

<sup>2</sup> Department of Dermatology, Hokkaido University School of Medicine

<sup>3</sup> Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

<sup>4</sup> Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University and Affiliated Hospitals

<sup>5</sup> Second Department of Dermatology, Toho University School of Medicine and Affiliated Hospitals

<sup>6</sup> Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

<sup>7</sup> Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

<sup>8</sup> Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine

<sup>9</sup> Department of Dermatology, Tokyo Women's Medical College

<sup>10</sup> Department of Dermatology, Yokohama City University, School of Medicine and Affiliated Hospitals

<sup>11</sup> Department of Dermatology, Gifu University School of Medicine and Affiliated Hospitals

<sup>12</sup> Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyoto University and Affiliated Hospitals

<sup>13</sup> Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine and Affiliated Hospitals

<sup>14</sup> Department of Dermatology, Kansai Medical University and Affiliated Hospitals

<sup>15</sup> Department of Dermatology, Hiroshima University School of Medicine and Affiliated Hospitals

<sup>16</sup> Department of Dermatology, School of Medicine, The University of Tokushima and Affiliated Hospitals

<sup>17</sup> Department of Dermatology, Kochi Medical School

<sup>18</sup> Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University and Affiliated Hospitals

<sup>19</sup> Department of Dermatology, School of Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospitals

<sup>20</sup> Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

<sup>21</sup> Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

<sup>22</sup> Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Grepafloxacin (GPFX), a new fluoroquinolone, and ofloxacin (OFLX) were compared in a multi-center, double-blind, double-placebo study in the treatment of skin and skin structure infections. Patients with deep-seated hair follicle infections (furuncles, furunculosis, and carbuncles) and deep-seated diffuse infections (cellulitis and erysipelas) were enrolled after their informed consent was obtained. Patients assigned to the GPFX group received one 200-mg tablet of GPFX once a day after breakfast and two placebo OFLX tablets after meals (t.i.d.). Patients assigned to the OFLX group received one placebo tablet of GPFX once a day after breakfast and two 100 mg OFLX tablets after meals (t.i.d.). The patients were treated for 7 days. Patients were evaluated in terms of efficacy, safety, and bacteriologic response. Efficacy was evaluated on day 4 (3-5) and on day 7 (6-8). Two hundred twenty-seven patients (GPFX group, 114 patients; OFLX group, 113 patients) were enrolled. The clinical efficacy rates were 90.5% (95/105) in the GPFX group and 88.5% (92/104) in the OFLX group. The overall improvement rates on day 4 were 73.9% (65/88) in the GPFX group and 77.9% (67/86) in the OFLX group. The safety rates were 91.7% (100/109) in the GPFX group and 85.5% (94/110) in the OFLX group. The usefulness rates were 87.7% (93/106) in the GPFX group and 83.5% (91/109) in the OFLX group. Adverse reactions were seen in 6.4% of patients treated with GPFX and in 9.1% of patients treated with OFLX. The main adverse reactions were of gastrointestinal origin. None of them were severe. Abnormal laboratory findings were all minor (2.2% in the GPFX group and 7.6% in the OFLX group). The bacteriologic response rates were 89.0% for the GPFX group and 90.9% in the OFLX group. These differences were not statistically significant. These results suggest that GPFX at a dose of 200 mg once a day is as effective and safe as OFLX at a dose of 200 mg three times a day in the treatment of skin and skin structure infections.