

【原著・臨床試験】

皮膚科領域に対する gatifloxacin の臨床的検討

荒田 次郎^{1)a)b)}・神崎 寛子¹⁾・玉置 邦彦²⁾・足立 真²⁾・石橋 康正^{3)b)}・渡辺 晋一^{4)b)}
 川島 眞⁵⁾・石黒 直子⁵⁾・原田昭太郎⁶⁾・五十嵐敦之⁶⁾・松山 友彦⁶⁾・林 伸和⁶⁾
 北原比呂人⁶⁾・富澤 尊儀⁷⁾・中嶋 弘⁸⁾・石井 則久⁸⁾・早川 広樹⁸⁾・池澤 善郎⁹⁾
 川口とし子⁹⁾・堀尾 武¹⁰⁾・細川 宏¹⁰⁾・長尾 洋¹¹⁾・中北 隆¹²⁾・藤原 愉高¹²⁾
 赤木 理¹³⁾・堀 嘉昭^{14)b)}・山田 朗¹⁴⁾・松田 哲男¹⁴⁾・妹尾 明美¹⁵⁾・松浦 能子¹⁵⁾

¹⁾岡山大学医学部皮膚科*, ²⁾東京大学医学部皮膚科, ³⁾東京通信病院皮膚科,

⁴⁾帝京大学医学部皮膚科, ⁵⁾東京女子医科大学皮膚科, ⁶⁾関東通信病院皮膚科,

⁷⁾関東労災病院皮膚科, ⁸⁾横浜市立大学医学部皮膚科, ⁹⁾横浜市立大学医学部浦舟病院皮膚科,

¹⁰⁾関西医科大学皮膚科, ¹¹⁾岡山赤十字病院皮膚科, ¹²⁾高松赤十字病院皮膚科,

¹³⁾社会保険広島市民病院皮膚科, ¹⁴⁾九州大学医学部皮膚科, ¹⁵⁾三豊総合病院皮膚科

*治験総括医師, ¹⁾小委員, ⁶⁾論文執筆者

(平成 11 年 4 月 8 日受付・平成 11 年 9 月 17 日受理)

新しく開発された 8-メトキシキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) について, 各種皮膚科領域感染症に対する多施設共同臨床的検討を行うとともに, 皮膚滲出液への移行を検討した。GFLX は主として, 1 回 100 mg または 200 mg, 1 日 2 回投与, 4~7 日間投与された。全体の有効率は 91.8% (56/61 例), 疾患群別にみると, 第 I 群 (a) 95.2% (20/21), 第 I 群 (b) 100% (5/5), 第 II 群 (a) 100% (10/10), 第 II 群 (b) 84.6% (11/13), 第 III 群 90.9% (10/11), 第 IV 群 0% (0/1) であった。細菌学的効果では 87.5% (49/56 株) に菌が消失した。GFLX 100 mg を 2 回投与した 2 時間後の滲出液濃度/血清濃度比は 1.24 であった。副作用は 73 例中 4 例 (5.5%) に, 臨床検査値異常は 67 例中 7 例 (10.4%) に認められた。副作用 (すべて消化器症状), 臨床検査値異常 (肝機能検査値異常が主) はいずれも軽微であった。これらの成績より, GFLX は皮膚科領域感染症に対して有用な抗菌薬であることが示された。

Key words: gatifloxacin, 皮膚科領域感染症, 臨床的検討, 組織移行

Gatifloxacin (GFLX) は杏林製薬株式会社で開発された新しい 8-メトキシキノロン系の抗菌薬である。GFLX はキノリン骨格の 7 位に 3-メチルピペラジニル基, 8 位にメトキシ基を有する。その抗菌力はグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌, さらに抗酸菌, マイコプラズマ属, クラミジア属等特殊菌 (微生物) にまでおよぶ¹⁻⁶⁾。各菌種に対する本剤の *in vitro* 抗菌力を他のフルオロキノロン系抗菌薬と比較すると, ほとんどの菌種に対して最強の部類に位置づけられ, 特に肺炎球菌およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌^{1,5)}, 嫌気性菌⁶⁾ に対し強い抗菌活性を示す。各種感染モデル実験においても優れた *in vitro* の効果が認められている。安全性について, 動物における種々の毒性試験の結果から特に問題はないことが示唆されている。

第 I 相試験において, GFLX を単回経口投与したとき, 1~2 時間で最高血清濃度 (C_{max}) に達し, 半減期は 7~8 時間で, 尿中へは 72 時間までに投与量の 80% 以上が未変化体として排泄された⁷⁾。安全性について特に問題は認められなかった。

われわれは, すでに第 II 相試験として皮膚内移行性と, 皮

膚科領域感染症に対する有効性および安全性を検討している。その結果, GFLX は血清濃度を上回る皮膚内への移行を示した⁸⁾。皮膚科領域感染症に対し, 1 回 100~200 mg 1 日 2 回投与で有効性および安全性が期待できる成績を得た⁹⁾。また, その他の各科領域感染症における臨床的検討でも, 良好な組織移行性, 高い菌消失率, および優れた有用性が報告されている⁹⁾。

われわれは, 第 II 相試験において GFLX の良好な皮膚内移行性とあわせて, 1 日 100~400 mg 投与で皮膚科領域感染症に対して有効性および安全性が示唆されたため, 今回, 多施設共同研究により GFLX 1 回 100 mg あるいは 200 mg 1 日 2 回投与での皮膚科領域感染症に対する有効性および安全性について検討し, 可能な症例については組織内移行性も検討した。

なお, 本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)」を遵守して実施することとした。

I. 対象と方法

1. 対象疾患

感染症状が明確で, 経口抗菌薬の対象となる下記の疾

患とすることとした。

第Ⅰ群(a): 急性表在性毛包炎

第Ⅰ群(b): 伝染性膿痂疹, 尋常性膿瘡, 浅在性二次感染(表在性Ⅱ度およびそれより浅い熱傷の二次感染を含む)

第Ⅱ群(a): 癩, 癩腫症, 癬, 尋常性毛瘡, 急性化膿性爪囲炎, 瘰癧

第Ⅱ群(b): リンパ管炎, 丹毒, 蜂窩織炎(蜂巣炎), 深在性二次感染(潰瘍の二次感染は除く)

第Ⅲ群 : 感染粉瘤, 化膿性汗腺炎, その他の皮下膿瘍

第Ⅳ群 : 下腿潰瘍, 褥瘡, 深在性Ⅱ度およびそれより深い熱傷の二次感染

2. 対象患者

年齢は20歳以上, 原則として80歳以下とし, 性別および入院・外来は問わないが, 確実な経過観察が可能な患者を対象とした。下記のいずれかに該当する患者は除外することとした。

- (1) 初診時に外科的処置(切開・穿刺排膿など)が必須の患者(細菌学的検査材料採取のための処置は含まない)
- (2) 他の抗菌薬(全身投与, 局所投与, 消毒剤)併用を必要とする患者
- (3) 本治験の直前(1週間以内)までフルオロキノロン系抗菌薬を投与していた患者
- (4) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者
- (5) フルオロキノロン系抗菌薬に無効な患者
- (6) 重篤な基礎疾患, 合併症を有し, 治験薬の薬効の評価が困難な患者
- (7) 重症感染症などで経口剤による治療が不適当と判断される患者
- (8) 心, 肝, 腎に高度な障害のある患者
- (9) てんかんなどの痙攣性疾患の合併症, またはこれらの既往のある患者
- (10) キノロン系抗菌薬に対し, アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のある患者
- (11) 妊婦, 妊娠している可能性のある患者または授乳中の患者
- (12) その他, 治験担当医師が不適当と判断した患者

3. 患者の同意

患者に対して, 治験担当医師が文書で以下の内容について十分な説明を行い, 本治験への参加について同意を得た。文書により自由意志による同意を原則としたが, やむを得ず口頭で同意を得た場合は, 治験担当医師が口頭の同意に関する記録を作成, 残すこととした。

- (1) 治験の目的および方法
- (2) 予期される効果および副作用など
- (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) 患者が治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) 患者が治験への参加に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. 投与量, 投与方法および投与期間

1回100mgあるいは200mgを1日2回, 朝・夕食後に経口投与することを原則とした。100mgあるいは200mgの1日1回投与もできることとし, この場合, 原則として朝食後に投与することとした。

投与期間は7日間(最低3日間投与)とした。

5. 併用薬剤・処置

他の抗菌薬(全身投与, 局所投与, 消毒剤)および非ステロイド系消炎・鎮痛剤は併用禁止とし, 副腎皮質ステロイド剤(全身投与, 局所投与), γ -グロブリン製剤, G-CSF製剤は新たな併用を行わないこととした。またGFLXの吸収を低下させる可能性のあるもの(カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤, 鉄剤), 光線過敏症発現の可能性のあるもの(チアジド系降圧利尿剤, スルフォニルウレア系経口糖尿病薬, フェノチアジン誘導体, 抗腫瘍剤等), 薬効評価に影響をおよぼす可能性のあるもの(消炎酵素剤, 解熱鎮痛剤)はなるべく併用を避けた。さらに, テオフィリン製剤は, GFLXがテオフィリン代謝におよぼす影響が確認されていないので, 慎重に投与することとした。また, 細菌学的検査材料採取以外の目的で, 切開・穿刺排膿などの外科的処置は行わないこととした。

6. 投与の中止

以下のような状況が発生した場合には, 投与を中止することとした。

- (1) 治癒または改善し, それ以上の投与が不要と判断した場合
- (2) 症状・所見の改善が認められず(悪化を含む), 継続投与が不適当と判断した場合
- (3) 重篤な副作用, 臨床検査値異常が出現した場合
- (4) 合併症の増悪または偶発症が発生(不慮の事故を含む)した場合
- (5) 治療方針の変更を必要とする場合
- (6) 上記以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合
- (7) 治験開始後に, 対象疾患および患者の選択基準に違反していることが判明した場合
- (8) 患者による同意の撤回がなされた場合
- (9) その他治験担当医師の判断により中止が必要とされる場合

7. 調査項目およびその時期

- (1) 臨床症状

GFLX投与開始日, 投与4日後(3~5日後)および

7日後(6~8日後)または投与終了時に、疾患群別に以下の症状について観察することとした。

- 第I群(a): 発赤, 腫脹, 紅色丘疹・膿疱, 発疹新生
 第I群(b): 発赤, 水疱, 膿疱, びらん, 滲出液(性状), 発疹新生
 第II群(a): 自発痛, 発赤, 腫脹, 排膿(膿汁性状), 発疹新生
 第II群(b): 自発痛, 発赤, 腫脹, 発熱
 第III群: 自発痛, 発赤, 腫脹, 排膿(膿汁性状), 膿瘍・膿疱
 第IV群: 自発痛, 発赤, 腫脹, 排膿(膿汁性状), 滲出液(性状)

(2) 細菌学的検査

細菌学的検査は、GFLX投与開始日、投与4日後(3~5日後)および7日後(6~8日後)または投与終了時に実施し、検体を東京総合臨床検査センターに送付して細菌の分離・同定、菌数測定および最小発育阻止濃度(MIC)を集中測定した。各医療機関においてもできる限り細菌の分離・同定、菌数測定を実施することとした。なお、病変表面の擦過材料は、排膿(または滲出液)が認められる場合にのみ採取することとし、治癒・改善により検査材料が採取不能となった場合には細菌学的検査は行わず陰性化として評価することとした。

(3) 随伴症状

投与開始後に随伴症状が出現した場合には、原則として症状が消失するまで追跡調査し、その内容、程度、発現日、投与(継続・減量・中止)、処置、経過などを症例記録に記載した。随伴症状の程度は、日本化学療法学会の判定基準¹⁰⁾にしたがって、軽度、中等度、重度の3段階に判定することとした。

(4) 臨床検査

投与開始日および投与7日後(6~8日後)または投与終了時に下記の臨床検査を実施した。異常変動が認められた場合には、原則として正常または投与前値に復するまで追跡調査を行った。異常変動の採扱は日本化学療法学会の判定基準¹⁰⁾にしたがって判定することとした。

血液学的検査: 赤血球数, 色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画*, 血小板数, 網状赤血球*

血液生化学検査: GOT, GPT, AL-Pase, LDH, γ-GTP, ビルルビン(総・直), LAP*, BUN, 血清クレアチニン, 血液電解質(Na, K, Cl), 血糖*, CPK, ミオグロビン*

尿検査: 蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣*, 潜血*, ミオグロビン*

その他: CRP*, ESR(1時間値)*

*: 可能な限り実施。その他は必須。

8. 効果判定

効果判定は、皮膚科領域における抗菌薬効果判定基

準¹¹⁾にしたがって行うこととした。

(1) 観察日ごとの全般改善度

臨床症状の経過を、4日後および7日後(7日以前に投与を終了した場合には投与終了時)に調査し、全般改善度を「治癒」、「改善」、「やや改善」、「不変または増悪」の4段階、または「判定不能」で評価することとした。

(2) 臨床効果

観察日ごとの全般改善度の成績より、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階、または「判定不能」で判定することとした。

(3) 細菌学的効果

投与開始時および終了時の細菌学的検査成績をもとに、投与開始時の分離菌の消長より、「陰性化」、「不変」、「菌交代」および「判定不能」で判定した。菌交代の場合にはさらに臨床効果を勧案の上 Colonization および Superinfection に分類することとした。

(4) 随伴症状・臨床検査値異常

随伴症状および臨床検査値の異常変動が出現した場合には、GFLXとの因果関係を「1. 明らかに関係あり」、「2. たぶん関係あり」、「3. 関係あるかもしれない」、「4. 関係ないらしい」、「5. 関係ない」に分類し、1, 2, 3のいずれかに判定された随伴症状および臨床検査異常変動項目を副作用および臨床検査値異常とすることとした。

9. 症例の取り扱い

治験終了後に小委員会を開催し、症例記録記載事項の妥当性および治験実施計画違反例(不完全例)などの取り扱いについて検討を行い、治験担当医師との協議の上、症例の取り扱いを最終決定とすることとした。

10. 組織内移行性の検討

臨床的検討を行う患者のうち、外科的処置(切開・穿刺排膿等)を行わずに膿汁あるいは滲出液の採取が可能な患者を対象とし、組織内移行性の検討への参加についても同意を得ることとした。

膿汁あるいは滲出液および血液の採取は、GFLX 1日2回投与の場合は初回投与後2~4時間目、1日1回投与の場合は初回投与後2~4時間目および24時間目(2回目投与前)とすることとした。血液は約2mlを採血、血清に分離し、膿汁あるいは滲出液はペーパーディスクに採取可能な量を吸収させ、濃度測定まで-20℃以下で凍結保存した。GFLXの濃度測定は、杏林製薬株式会社でHPLC法¹²⁾により行った。

II. 結 果

1. 研究施設および研究期間

平成7年8月から平成8年3月までの期間に、表記13施設にて実施した。

2. 症例の構成および患者背景

総投与症例は76例であった。このうち、臨床効果、

副作用および臨床検査値の評価対象から除外した理由および症例数を Table 1 に示した。本治験開始 6 か月以内に他の治験への組み入れがあった 3 例は、臨床効果、副作用、臨床検査値のすべての項目の評価対象症例から除外した。

臨床効果の評価対象症例は 61 例で、完全除外の 3 例、20 歳未満の 3 例、副作用による投与量不足の 2 例および併用薬または直前化学療法違反の 7 例の計 15 例を除外した。副作用の評価対象症例は 73 例で、完全除外の 3 例を除外した。臨床検査値の評価対象症例は 67 例で、完全除外の 3 例、投与前や投与後の検査未実施例 5 例および検査日ずれ 1 例の計 9 例を除外した。

臨床効果評価対象 61 例の背景因子を Table 2 に示した。年齢は、21~79 歳 (平均 37.9±14.5 歳) で、男性 38 例、女性 23 例、疾患群では I 群 (a) 21 例、I 群 (b) 5 例、II 群 (a) 10 例、II 群 (b) 13 例、III 群 11 例、IV 群 1 例であった。用法・用量は 1 回 100 mg 1 日 1 回

投与が 1 例、1 回 100 mg 1 日 2 回投与が 39 例、1 回 200 mg 1 日 2 回投与が 21 例であった。

3. 臨床効果

疾患群別の臨床効果を Table 3 に示した。全体で見ると、61 例中、著効 32 例、有効 24 例、やや有効 2 例、無効 3 例であり、著効率 52.5%、有効以上の有効率は 91.8% であった。疾患群別有効率は、I 群 (a) 95.2% (20/21)、I 群 (b) 100% (5/5)、II 群 (a) 100% (10/10)、II 群 (b) 84.6% (11/13)、III 群 90.9% (10/11)、IV 群 0% (0/1) であった。症例の多い代表的疾患についてみると、急性表在性毛包炎での著効率および有効率はそれぞれ 42.9% (9/21)、95.2% (20/21)、蜂窩織炎 (蜂巣炎) では 42.9% (3/7)、71.4% (5/7)、感染粉瘤では 85.7% (6/7)、100% (7/7) であった。

用法・用量別の臨床効果を Table 4 に示した。有効率は 100 mg×1/日投与群 100% (1/1)、100 mg×2/日投与群 92.3% (36/39)、200 mg×2/日投与群 90.5% (19

Table 1. Reasons for exclusion from evaluation

Reason	No. of patients	Clinical response	Adverse reaction	Laboratory test
Patients had received another test drug within 6 months	3	×	×	×
Protocol deviation as to age	3	×	○	○
Protocol deviation as to concomitant drug or measure	7	×	○	○
Insufficient dosing by adverse reaction	2	×	○	○
Laboratory test done outside protocol regulation or not done	6	○	○	×
Total no. of patients excluded	-	15	3	9

○: evaluated, ×: excluded

Table 2. Patient background

Age (yrs)	Range	21~79 (average 37.9 ± 14.5)	
Sex	men	38	
	women	23	
Classification by disease group (No. of patients)	Group I (a)	21	Acute superficial folliculitis (21)
	Group I (b)	5	Impetigo (1), Ecthyma vulgaris (1), Superficial secondary infection (3)
	Subtotal	26	
	Group II (a)	10	Furuncle (4), Sycosis barbae (3), Paronychia (1), Felon (2)
	Group II (b)	13	Lymphangitis (2), Cellulitis (7), Lymphangitis and cellulitis (1), Secondary deep skin infection (3)
Subtotal	23		
Group III	11	Infected atheroma (7), Suppurative hidradenitis (1) Pyoderma gluteale chronicum (1) Miscellaneous subcutaneous abscess (2)	
	Group IV	1	Infected leg ulcer (1)
Daily dose (mg × times)	100 × 1	1	
	100 × 2	39	
	200 × 2	21	
Total no. of patients		61	

Table 3. Clinical response

Classification	Disease	No. of patients	Clinical response				Excellent response rate* (%)	Efficacy rate** (%)
			excellent	good	fair	poor		
Group I	(a) Acute superficial folliculitis	21	9	11		1	42.9	95.2
	(b) Impetigo	1	1					
	Ecthyma vulgaris	1	1					
	Superficial secondary infection	3		3				
	subtotal	5	2	3			40.0	100.0
	subtotal	26	11	14		1	42.8	96.2
Group II	(a) Furuncle	4	2	2				
	Sycosis barbae	3	3					
	Paronychia	1		1				
	Felon	2		2				
	subtotal	10	5	5			50.0	100.0
	(b) Lymphangitis	2	1	1				
	Cellulitis	7	3	2	1	1		
	Lymphangitis and cellulitis	1	1					
	Secondary deep skin infection	3	2	1				
	subtotal	13	7	4	1	1	53.8	84.6
	subtotal	23	12	9	1	1	52.2	91.3
Group III	Infected atheroma	7	6	1				
	Suppurative hidradenitis	1	1					
	Pyoderma gluteale chronicum	1	1					
	Miscellaneous subcutaneous abscess	2	1			1		
	subtotal	11	9	1		1	81.8	90.9
Group IV	Infected leg ulcer	1				1	0	0
	Total	61	32	24	2	3	52.5	91.8

*: No. of patients with excellent response/no. of patients × 100

**: No. of patients with excellent or good response/no. of patients × 100

Table 4. Clinical response by daily dosage

Regimen (mg × times/day)	No. of patients	Clinical response				Excellent response rate* (%)	Efficacy rate** (%)
		excellent	good	fair	poor		
100 × 1	1	1				100.0	100.0
100 × 2	39	19	17	1	2	48.7	92.3
200 × 2	21	12	7	1	1	57.1	90.5
Total	61	32	24	2	3	52.5	91.8

*: No. of patients with excellent response/no. of patients × 100

**: No. of patients with excellent or good response/no. of patients × 100

/21) であり、いずれの投与量群も 90% 以上の有効率であった。著効率は 1 日 2 回投与群のいずれも約 50% であった。

疾患群別の全般改善度を Tables 5, 6 に示した。全体の治癒率および改善率は、観察日 4 日後 (評価症例 52 例) でそれぞれ 15.4%, 88.5%, 7 日後 (評価症例 46 例) でそれぞれ 67.4%, 89.1% であった。

細菌学的効果を Table 7 に示した。細菌学的効果の評価が可能であった 39 例中、陰性化 32 例、菌交代 1 例 (colonization 1 例)、不変 6 例であり、陰性化と菌交代

を合わせた陰性化率は 84.6% であった。

起炎菌別の菌の消長を Table 8 に示した。好気性菌は 7 菌種 37 株が検出され、好気性グラム陽性菌は *Staphylococcus aureus* 16 株と coagulase-negative staphylococci (CNS) 13 株がほとんどを占め、菌消失率は 88.6% (31/35) であった。好気性グラム陰性菌は *Escherichia coli* 2 株のみであり、2 株ともに消失した。嫌気性菌は 7 菌種 19 株が検出され、菌消失率は嫌気性グラム陽性菌 83.3% (15/18)、嫌気性グラム陰性菌 100% (1/1) であった。全体では 87.5% (49/56) の菌消失率であっ

た。主な菌の消失率は、*S. aureus* 87.5% (14/16), CNS 100% (13/13), *Propionibacterium acnes* 85.7% (6/7), *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 60.0% (3/5) であった。

投与開始前分離された起炎菌に対する MIC を Table 9 に示した。分離菌株数の多かった *S. aureus*, CNS, *P. acnes*, *P. asaccharolyticus* に対する GFLX の MIC₉₀ は 0.1~0.78 µg/ml で、tosufloxacin (TFLX) とほぼ同等、ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX) より 1~2 管優れていた。グラム陽性菌に対する GFLX の抗菌力は、好気性菌では TFLX と同等で CPFX, LVFX より 1~2 管優れ、嫌気性菌では TFLX と同等ないし 2

管程度優れ、CPFX, LVFX より 1~5 管優れていた。グラム陰性菌における抗菌力は、好気性の *E. coli* では TFLX, CPFX, LVFX と同等で、嫌気性の *Prevotella bivia* では TFLX, CPFX, LVFX より 1~4 管優れていた。

4. 安全性

副作用発現症例を Table 10 に、臨床検査値異常と判定された症例を Table 11 に示した。副作用は 73 症例中 4 例 (5.5%) に 5 件認められ、症状は嘔気、嘔吐、軟便、下痢で、すべて消化器症状であった。いずれも重篤なものはなく、投与中に消失した 1 例のほか、投与中止あるいは投与終了後速やかに消失した。臨床検査値

Table 5. Overall improvement on day 4

Classification by disease group	No. of patients	Overall improvement				Cure rate* (%)	Improvement rate** (%)
		cured	improved	slightly improved	unchanged		
Group I (a)	15	3	11		1	20.0	93.3
Group I (b)	4	1	3			25.0	100.0
subtotal	19	4	14		1	21.1	94.7
Group II (a)	10		7	3		0	70.0
Group II (b)	11	2	8		1	18.2	90.9
subtotal	21	2	15	3	1	9.5	81.0
Group III	11	2	9			18.2	100.0
Group IV	1			1		0	0
Total	52	8	38	4	2	15.4	88.5

*: No. of cured patients/no. of patients × 100

** : No. of cured or improved patients/no. of patients × 100

Table 6. Overall improvement on day 7

Classification by disease group	No. of patients	Overall improvement				Cure rate* (%)	Improvement rate** (%)
		cured	improved	slightly improved	unchanged		
Group I (a)	13	11	1		1	84.6	92.3
Group I (b)	3	2	1			66.7	100.0
subtotal	16	13	2		1	81.3	93.8
Group II (a)	9	5	4			55.6	100.0
Group II (b)	11	7	2	2		63.6	81.8
subtotal	20	12	6	2		60.0	90.0
Group III	9	6	2		1	66.7	88.9
Group IV	1			1		0	0
Total	46	31	10	3	2	67.4	89.1

*: No. of cured patients/no. patients × 100

** : No. of cured or improved patients/no. of patients × 100

Table 7. Bacteriological response

No. of patients	Eradication	Replacement		Persistence	Eradication rate* (%)
		colonization	superinfection		
39	32	1		6	84.6

*: No. of patients with eradication or replacement/no. of patients × 100

Table 8. Bacteriological response: Eradication rate by pathogen

Isolated bacteria	No. of isolates	Eradicated (rate*, %)	Persisted
Aerobes			
Gram-positive			
<i>S. aureus</i>	16	14 (87.5)	2
MRSA	2		2
CNS	13	13 (100)	
<i>S. pyogenes</i>	2	2	
<i>S. agalactiae</i>	1	1	
<i>E. avium</i>	1	1	
subtotal	35	31 (88.6)	4
Gram-negative			
<i>E. coli</i>	2	2	
subtotal	2	2	
Anaerobes			
Gram-positive			
<i>P. asaccharolyticus</i>	5	3	2
<i>P. magnus</i>	3	3	
<i>P. anaerobius</i>	1	1	
<i>P. acnes</i>	7	6	1
<i>Mobiluncus</i> sp.	1	1	
<i>Actinomyces meyeri</i>	1	1	
subtotal	18	15 (83.3)	3
Gram-negative			
<i>Prevotella bivia</i>	1	1	
subtotal	1	1	
Total	56	49 (87.5)	7

*: No. of isolates eradicated/no. of isolates × 100

MRSA: Methicillin-resistant *S. aureus*

CNS: Coagulase-negative staphylococci

異常は67症例中7例(10.4%)に8件発現した。内訳は肝機能検査値異常4例,白血球減少2例,ミオグロビン上昇1例であったが,いずれも軽度であり,追跡調査により全例正常値に復した。なお,本治験開始6か月以内に他の治験への組み入れがあり安全性の評価対象例から除外された3例に,副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

5. 組織内移行性

膿汁および滲出液を各1例で採取できたが,膿汁については採取された検体量が少なく定量値の信頼性に欠けると考えられたため,評価対象から除外した。

滲出液は,GFLX 100 mgを2回投与した2時間後の検体で,滲出液および同時に採取した血清濃度は,それぞれ1.78 μg/g, 1.44 μg/mlで,滲出液濃度/血清濃度比は1.24であった。

III. 考 察

皮膚科領域の一般細菌感染症からの分離菌は,*S. aureus*が主要菌で,ついでCNSが多く両菌種で80%以上を占め,潰瘍などの二次感染では分離菌は多彩となる¹³⁾。*S. aureus*は伝染性膿痂疹(Ib群),癬・癰(II

a群),蜂巣炎・リンパ管炎(IIb群),感染粉瘤・化膿性汗腺炎(III群),および二次感染(IV群等)などの起炎菌,*Staphylococcus epidermidis*は毛包炎(Ia群)および感染粉瘤・化膿性汗腺炎(III群)などの起炎菌,*Streptococcus pyogenes*は伝染性膿痂疹(Ib群)および丹毒・リンパ管炎・蜂巣炎(IIb群)などの起炎菌,グラム陰性桿菌や嫌気性菌などは慢性膿皮症(III群)などから分離されることが多い¹⁴⁾。

これら皮膚科領域感染症における主要な分離菌に対するGFLXの抗菌力は,標準菌株を用いた基礎的検討において類薬のなかでもっとも優れていると考えられるTFLXに匹敵する⁵⁾。今回の臨床試験では,投与開始時の分離菌に対するGFLXの抗菌力は,*S. aureus*, CNSを含むグラム陽性菌に対してはTFLXとほぼ同等で,嫌気性菌に対してはTFLXと同等かより優れている結果が得られた。また,いずれの分離菌に対してもCPF, LVFXより1~5管優れていた。このようにGFLXはグラム陽性菌および嫌気性菌に対し,他のキノロン薬と同等かより強い抗菌力を有すると考えられる。

組織移行性についてのわれわれの成績では,GFLX

Table 9. MIC of antibiotics against isolated bacteria

Isolated bacteria (no. of strains)		Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
			range		MIC ₅₀	MIC ₉₀	
Aerobes							
Gram-positive	<i>S. aureus</i> (16)	GFLX	≤ 0.025	- 0.39	0.05	0.1	
		TFLX	≤ 0.025	- 0.1	≤ 0.025	≤ 0.025	
		CPFX	0.05	- 1.56	0.2	0.39	
		LVFX	0.05	- 0.2	0.1	0.2	
	MRSA (2)	GFLX	1.56	- 1.56	1.56	1.56	
		TFLX	0.78	>25	0.78	>25	
		CPFX	6.25	6.25	6.25	6.25	
		LVFX	3.13	6.25	3.13	6.25	
	CNS (13)	GFLX	≤ 0.025	- 1.56	0.1	0.78	
		TFLX	≤ 0.025	- 1.56	0.05	1.56	
		CPFX	0.05	- 3.13	0.2	3.13	
		LVFX	0.05	- 3.13	0.2	3.13	
	<i>S. pyogenes</i> (2)	GFLX	0.2	- 0.39	0.2	0.39	
		TFLX	0.2	- 0.2	0.2	0.2	
		CPFX	0.78	- 1.56	0.78	1.56	
	<i>S. agalactiae</i> (1)	LVFX	0.78	- 0.78	0.78	0.78	
		GFLX	0.78		0.78	0.78	
		TFLX	0.78		0.78	0.78	
	<i>E. avium</i> (1)	CPFX	3.13		3.13	3.13	
		LVFX	1.56		1.56	1.56	
GFLX		0.39		0.39	0.39		
TFLX		0.39		0.39	0.39		
Gram-negative	<i>E. coli</i> (2)	CPFX	0.78		0.78	0.78	
		LVFX	1.56		1.56	1.56	
		GFLX	≤ 0.025	- ≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	
		TFLX	≤ 0.025	- ≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	
Anaerobic	Gram-positive	<i>P. asaccharolyticus</i> (5)	GFLX	≤ 0.025	- 0.39	0.1	0.39
			TFLX	0.05	- 0.2	0.1	0.2
			CPFX	0.39	- 1.56	0.39	1.56
			LVFX	0.2	- 1.56	0.39	1.56
	<i>P. magnus</i> (2)	GFLX	≤ 0.025	- 0.05	≤ 0.025	0.05	
		TFLX	≤ 0.025	- ≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	
		CPFX	0.2	- 0.2	0.2	0.2	
	<i>P. anaerobius</i> (1)	LVFX	0.1	- 0.2	0.1	0.2	
		GFLX	6.25		6.25	6.25	
		TFLX	>25		>25	>25	
		CPFX	>100		>100	>100	
	<i>P. acnes</i> (7)	LVFX	>100		>100	>100	
		GFLX	≤ 0.025	0.2	0.05	0.2	
		TFLX	≤ 0.025	0.78	0.2	0.78	
		CPFX	0.05	- 0.78	0.39	0.78	
	<i>Mobiluncus</i> sp. (1)	LVFX	0.05	0.39	0.2	0.39	
		GFLX	0.1		0.1	0.1	
		TFLX	0.39		0.39	0.39	
		CPFX	1.56		1.56	1.56	
	<i>A. meyeri</i> (1)	LVFX	1.56		1.56	1.56	
GFLX		0.1		0.1	0.1		
TFLX		1.56		1.56	1.56		
CPFX		1.56		1.56	1.56		
Gram-negative	<i>P. bivia</i> (1)	LVFX	0.2		0.2	0.2	
		GFLX	1.56		1.56	1.56	
		TFLX	3.13		3.13	3.13	
		CPFX	6.25		6.25	6.25	
		LVFX	25		25	25	

GFLX: gatifloxacin, TFLX: tosufloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LVFX: levofloxacin
 MRSA: Methicillin-resistant *S. aureus*, CNS: Coagulase-negative staphylococci

Table 10. Adverse reactions

No.	Sex Age (yrs)	Infection	Underlying disease or complication	Dosage (period)	Concomitant drugs	Symptoms	Day of appearance	Degree of symptom	Measures taken or therapy	Prognosis	Relationship to the test drug
1	Woman 32	Acute superficial folliculitis	Atopic dermatitis	100 mg × 2 (1 days)	Zaditen	Nausea	1	Moderate	Discontinued	Disappeared on day 3	Possible
2	Woman 62	Felon	Tinea unguium	100 mg × 2 (3 days)	-	Nausea Vomiting	1 1	Slight Slight	Discontinued	Disappeared on day 3	Possible Possible
3	Woman 25	Superficial secondary infection (burn)	Tinea pedis	100 mg × 2 (3 days)	-	Diarrhea	1	Slight	Continued	Disappeared on day 2	Possible
4	Man 29	Acute superficial folliculitis	Atopic dermatitis	100 mg × 2 (7 days)	Triludan Intal Polaramine	Loose stools	4	Slight	Continued	Disappeared on day 8	Probable

Table 11. Abnormal laboratory test findings

No.	Sex Age (yrs)	Infection	Underlying disease or complication	Dosage (period)	Concomitant drugs	Abnormal items	Values			Relationship to the test drug	
							pre	day 7 (at the end)	follow-up		
1	Man 34	Infected atheroma	-	100 mg × 2 (8 days)	-	GOT	33	49***	30	Possible	
2	Man 24	Miscellaneous subcutaneous abscess	Atopic dermatitis	100 mg × 2 (7 days)	Triludan Polaramine	D-Bilirubin	0.22	0.33***	0.35***	0.30	Probable
3	Man 72	Cellulitis	Angina pectoris	200 mg × 2 (7 days)	-	WBC	4,900	2,600***		4,200	Probable
4	Woman 41	Infected atheroma	-	200 mg × 2 (7 days)	-	WBC	6,360	2,750***		3,740	Possible
5	Man 48	Sycosis barbae	Hypertension Asthma	200 mg × 2 (7 days)	Vega Broncholin Slo-bid Renivace Myonal Methycobal Predonine	GOT GPT	35 30	50*** 42***		24 17	Possible Possible
6	Man 35	Lymphangitis	Tinea pedis	200 mg × 2 (7 days)	Mycospor	GPT	29	52***		24	Probable
7	Woman 22	Cellulitis	-	200 mg × 2 (7 days)	Loxonin	Myoglobin	23	45***		28	Probable

***: Abnormal value

の皮膚内濃度は血清濃度の1.23~1.44倍であり⁹⁾、また今回の検討では、GFLXの滲出液濃度は血清濃度の1.24倍であった。われわれは、組織の濃度と血清濃度との比が0.7以上の場合を皮膚移行性良好と考えている¹⁴⁾が、GFLXは皮膚科に適した優れた体内動態の特徴を有しているといえる。GFLXを100 mgおよび200 mgを単回経口投与したときの血清濃度 C_{max} が0.87 および1.71 $\mu\text{g/ml}$ であること⁷⁾を考慮すると、期待できる皮膚組織内濃度と MIC_{90} 値から、今回分離された起炎菌 (*S. aureus*, CNS, *S. pyogenes* を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌, ほとんどの嫌気性菌) に対して十分な抗菌

効果が期待できると考えられる。

今回の臨床試験で得られた有効率91.8% (著効52.5%, 有効39.3%) は、ニューキノロン薬の皮膚科領域における成績 (有効率: balofloxacin 88.6%¹⁵⁾, fleroxacin 79.5%¹⁶⁾, grepafloxacin 90.5%¹⁷⁾, LVFX 91.0%¹⁸⁾, lomefloxacin 78.4%¹⁹⁾, pazufloxacin 86.4%²⁰⁾, prulifloxacin 93.3%²¹⁾, sparfloxacin 88.5%²²⁾, TFLX 86.2%²³⁾) のなかでも優れた部類に属する。1日投与量別の有効率は1回100 mg 1日2回と1回200 mg 1日2回で、それぞれ92.3%と90.5%であり、この成績は第Ⅱ相試験における1回100 mg 1日2回と1回200 mg 1日2回

での有効率 88.2%⁹⁾とほぼ同様な成績であった。疾患群別にみると、第 IV 群は下腿潰瘍 1 例(やや有効)のみで評価できないが、他の Ia 群, Ib 群, IIa 群, IIb 群, III 群では、84.6% から 100% といずれの疾患群でもよい有効率が得られた。これらの臨床成績は細菌学的効果における菌陰性化率(84.6%)とほぼ一致し、GFLX の優れた抗菌力と良好な皮膚内移行性を反映したものと考えられる。

5.5% にみられた副作用は、すべて消化器症状であり、重篤なものはない。嘔気および嘔吐のため 2 例で投与中止したが、中止後症状は速やかに消失した。臨床検査値異常は 10.4% にみられ、主に肝機能検査値異常であった。いずれの異常も軽度かつ一過性で、追跡調査で正常値に復していた。副作用および臨床検査値異常の発現率は第 II 相試験⁹⁾よりわずかに高値(2.5% および 7.5%)であったが、その症状および異常の内容はほぼ同様であった。

キノロン薬でよく知られている副作用は、中枢系症状と光線過敏症である。今回の臨床試験ではこれらの副作用はみられなかった。GFLX の低光毒性は、キノロン環の 8 位に導入されたメトキシ基により^{24,25)}、GFLX の光に対する安定性が飛躍的に高まったためと考えられる²⁶⁻²⁸⁾。しかし、キノロン薬による光線過敏症の頻度は、その薬剤が広く使われてはじめてわかる²⁹⁾ので、薬剤投与中は強い日光に長時間暴露することは避けるべきであろう。最近、横紋筋融解症がニューキノロンの副作用として問題となっている³⁰⁾。今回の試験において血中ミオグロビン値の上昇が 1 例のみみられたが軽微であり、随伴症状はみられなかった。これまで行われた 1,000 例を超す GFLX の臨床試験においてはミオグロビン値、CPK の異常変動の報告はないが⁹⁾、これらの副作用については今後も慎重に検討していく必要があるだろう。

以上を総合して、AM-1155 は皮膚科領域の感染症の治療薬として、有用性の期待できる抗菌薬であると考えられた。

文 献

- Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- Tomioka H, Saito H, Sato K: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, sparfloxacin, and ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 1259~1263, 1993
- Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 875~883, 1994
- Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp.. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997
- Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Comparative in-vitro and in-vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631~637, 1997
- Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 荒田次郎: 皮膚科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 47 (S-2): 338~350, 1999
- 松本文夫, 副島林造: 第 43 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AM-1155, 東京, 1995
- 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。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 荒田次郎, 朝田康夫, 石橋康正, 他: 皮膚科領域における抗菌薬薬効評価判定基準。日化療会誌 43: 312~313, 1995
- 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の高速液体クロマトグラフィーによる体液内濃度測定法。日化療会誌 47 (S-2): 104~111, 1999
- 下江敬生, 荒田次郎: 皮膚科領域細菌感染症。化学療法の領域 9: 2171~2176, 1993
- 荒田次郎: 皮膚科領域感染症。化学療法の領域 14: 1792~1797, 1998
- 荒田次郎, 朝田康夫, 石橋康正, 他: 皮膚科領域細菌感染症を対象とする balofloxacin の一般臨床試験成績。日化療会誌 43 (S-5): 392~405, 1995
- 谷村 弘, 副島林造: 第 37 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833, 和歌山, 1989
- 荒田次郎, 石橋康正, 高橋 久, 他: 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。日化療会誌 45: 506~524, 1997
- 那須 勝, 斎藤 厚: 第 39 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DR-3355, 大分, 1991
- 川名林治, 副島林造, 松本文夫: 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。NY-198, 盛岡, 1987
- 荒田次郎, 石橋康正, 高橋 久, 他: 皮膚科領域における pazufloxacin の後期臨床第 II 相試験成績。日化療会誌 43 (S-2): 459~472, 1995
- 荒田次郎, 石橋康正, 高橋 久, 他: 皮膚科領域における NM 441 の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 44 (S-1): 509~517, 1996
- 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AT-4140, 岐阜, 1990
- 国井乙彦, 島田 馨: 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987
- 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
- 25) Marutani K, Matsumoto M, Otabe Y, et al.: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2217~2223, 1993
- 26) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacin のモルモットおよびマウスにおける光毒性試験。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- 27) 草嶋久生, 石田了三, 内田 広: ニューキノロン系抗
菌薬 Gatifloxacin および類薬のモルモットにおける光毒性。薬理と治療 26: 1655~1660, 1998
- 28) 國西芳治, 野本恭之, 都留清志, 他: Gatifloxacin のモルモットにおける光感作性試験。薬理と治療 26: 1661~1665, 1998
- 29) Arata J, Horio T, Soejima R, et al.: Photosensitivity Reactions Caused by Lomefloxacin Hydrochloride: A Multicenter Survey. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 3141~3145, 1998
- 30) 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, p.2~4

Clinical evaluations of gatifloxacin in dermatology

Jirô Arata¹⁾, Hiroko Kanzaki¹⁾, Kunihiro Tamaki²⁾, Makoto Adachi²⁾,
Yasumasa Ishibashi³⁾, Shin-ichi Watanabe⁴⁾, Makoto Kawashima⁵⁾, Naoko Ishiguro⁶⁾,
Shotaro Harada⁶⁾, Atsuyuki Igarashi⁶⁾, Tomohiko Matsuyama⁶⁾, Nobukazu Hayashi⁶⁾,
Hiroto Kitahara⁶⁾, Takanori Tomizawa⁷⁾, Hiroshi Nakajima⁸⁾, Norihisa Ishii⁸⁾,
Hiroki Hayakawa⁸⁾, Yoshiro Ikezawa⁹⁾, Toshiko Kawaguchi⁹⁾, Takeshi Horio¹⁰⁾,
Hiroshi Hosokawa¹⁰⁾, Yoh Nagao¹¹⁾, Takashi Nakakita¹²⁾, Yutaka Fujiwara¹²⁾,
Osamu Akagi¹³⁾, Yoshiaki Hori¹⁴⁾, Akira Yamada¹⁴⁾, Tetsuo Matsuda¹⁴⁾,
Akemi Senou¹⁵⁾ and Yoshiko Matsuura¹⁵⁾

¹⁾Department of Dermatology, Okayama University Medical School, 2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan

²⁾Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

³⁾Department of Dermatology, Tokyo Teishin Hospital

⁴⁾Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

⁵⁾Department of Dermatology, Tokyo Women's Medical College

⁶⁾Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

⁷⁾Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

⁸⁾Department of Dermatology, Yokohama City University, School of Medicine

⁹⁾Department of Dermatology, Yokohama City University, Urafune Hospital

¹⁰⁾Department of Dermatology, Kansai Medical University

¹¹⁾Department of Dermatology, Okayama Red Cross Hospital

¹²⁾Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

¹³⁾Department of Dermatology, Social Insurance Hiroshima City Hospital

¹⁴⁾Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

¹⁵⁾Department of Dermatology, Mitoyo Sogo Hospital

We performed a multicenter clinical trial of gatifloxacin (GFLX), a new 8-methoxy-quinolone antimicrobial agent, to examine its penetration into skin exudate and its clinical efficacy and safety in the field of dermatology. GFLX was administered at a dose of 100 mg or 200 mg twice a day for 4 to 7 days in most patients. The clinical efficacy rate was 91.8% (56 of 61 patients): group-I a 95.2% (20/21), group-I b 100% (5/5), group-II a 100% (10/10), group-II b 84.6% (11/13), group-III 90.9% (10/11), group-IV 0% (0/1). The bacteriological response rate was 87.5% (49/56 strains). Adverse reactions were observed in 4 of 73 patients (5.5%), and manifested as either slight or moderate gastrointestinal symptoms. Abnormal laboratory findings were observed in 7 of 67 patients (10.4%), and were composed of slightly elevated serum liver enzymes in most cases. The ratio of skin exudate concentration to serum concentration was 1.24 at 2 hours after the oral administration of GFLX 100 mg twice a day. These results suggest that GFLX will be an effective and safe drug in the treatment of skin and skin structure infections.