

【臨床試験】

BAY 12-8039 (moxifloxacin) の皮膚科領域感染症に対する第 III 相臨床試験

荒田 次郎¹⁾・渡辺 晋一²⁾・宮地 良樹³⁾・古江 増隆⁴⁾¹⁾岡山大学医学部皮膚科学 (現 洋友会中島病院*)²⁾帝京大学医学部皮膚科学³⁾京都大学医学部皮膚科学⁴⁾九州大学医学部皮膚科学

(平成 17 年 10 月 3 日受付・平成 17 年 11 月 15 日受理)

新規ニューキノロン系合成抗菌薬 BAY 12-8039 (moxifloxacin: MFLX) 錠の皮膚科領域感染症に対する有効性及び安全性を、MFLX 1 回 400 mg 1 日 1 回 7 日間投与により検討した。

臨床効果は、I-a (急性表在性毛包炎) 群 78.6% (22/28), I-b (伝染性膿痂疹, 尋常性膿瘡, 浅在性二次感染) 群 93.8% (15/16), II-a (せつ, せつ腫症, 癰, 尋常性毛瘡, 急性化膿性爪囲炎, ひょう疽) 群 73.2% (41/56), II-b (リンパ管炎, リンパ節炎, 丹毒, 蜂巣炎, 深在性二次感染) 群 100% (12/12), III (感染性粉瘤, 化膿性汗腺炎, その他の皮下膿瘍) 群 45.5% (15/33) であった。細菌学的効果は、I-a 群 78.3% (18/23), I-b 群 75.0% (12/16), II-a 群 75.5% (37/49), II-b 群 100% (4/4), III 群 69.0% (20/29) の菌消失率が得られた。

III 群には菌は消失したにもかかわらず症状改善が十分でなかった症例が認められたが、III 群は局所的な要因が先行するため抗菌薬のみの効果には限界があると思われ、本試験では外科的処置を禁止したために有効率が低い結果となったと考えられた。III 群については、今後のさらなる検討が望まれる。

副作用発現率は 25.6% (40/156) で、多く認められた症状は、嘔気、下痢、胃部不快感などの消化器系の事象であったが、症状の程度は軽度あるいは中等度であった。

以上より、MFLX 錠は皮膚科領域感染症に対して有用性が期待できると考えられた。

Key words: moxifloxacin, unblinded-uncomparative study, dermatological infection, clinical trial

BAY 12-8039 (moxifloxacin: MFLX) は、ドイツ・バイエル社で創製された新規のニューキノロン系抗菌薬で、キノロン骨格の 1 位にシクロプロピル基, 7 位にピシクロ環を持つことからグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対し強い抗菌活性をもち、さらに 8 位にメトキシ基が配置されたことにより、ニューキノロン系抗菌薬で問題とされる光線過敏症の発現リスクを抑えることができるとされる¹⁾ (Fig. 1)。

本薬は経口投与時のバイオアベイラビリティが高く²⁾、日本人健康成人男子を対象として本薬 400 mg を 1 日 1 回反復して内服した場合、定常状態での Cmax は 4.08 μg/mL, AUCtau は 46.67 μg・h/mL, t_{1/2} は 14.0 h であることから³⁾、400 mg 1 日 1 回内服で効果が期待できる。組織移行性については、カンタリジンで惹起させた水疱内容への移行が良好であり、その水疱液中の MFLX 濃度は、主要な原因菌に対する MIC を上回る⁴⁾。

また、光毒性のリスクが低く^{5,6)}、テオフィリンの薬物動態に大きな影響を及ぼさないことが報告されていることから⁷⁾、本薬はニューキノロン系抗菌薬について指摘されてい

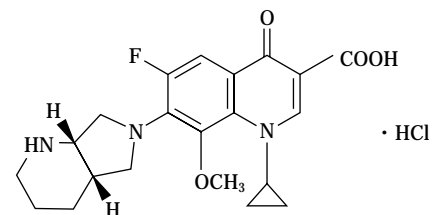


Fig. 1. Chemical structure of moxifloxacin

るこれらの問題点を克服していると考えられる。腎障害患者および軽度から中等度の肝障害患者を対象とした臨床試験においては、薬物動態が大きく変わらないことが報告されており^{8,9)}、これらの患者においても用量調整の必要がない。

わが国では、健康成人男子を対象とした第 I 相臨床試験 (100, 200, 400 および 600 mg 単回投与試験, 200 mg 投与での食事の影響試験, 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与試験) が終了し、良好な忍容性が確認された³⁾。国外では、米国において実施された単純性皮膚感染症 (uncomplicated skin infections)

を対象とした第 III 相臨床試験で、有効性及び安全性が確認されている¹⁰⁾。しかしながら、この米国での試験は、米国のガイドラインに従ったものであったため、対象を膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、創感染に限定したものであった。これまで得られた *in vivo* および *in vitro* 試験成績より¹⁴⁾、すでに米国で有効性が確認された膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、創感染以外の皮膚科領域感染症に対しても有効性が期待できると思われたため、これら以外の各種皮膚科領域感染症に対しても対象を広げ MFLX の有用性を検討するために、本試験を実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

2000 年 4 月から 2001 年 3 月にかけて、参加 30 施設を受診した皮膚科領域感染症患者で、本試験参加に同意の得られた 160 例を試験対象とした。症例の組み入れおよび有効性の判定については、「皮膚科領域感染症の薬効評価基準」¹¹⁾（以下、薬効評価基準）に従った。

1) 対象疾患

以下の疾患を対象とした。

第 I 群[表在性皮膚感染症], I-a 群(毛包・汗器官感染症): 急性表在性毛包炎, I-b 群(びまん性表在性感染症): 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[深在性皮膚感染症], II-a 群(毛包・汗器官・爪囲感染症): せつ, せつ腫症, 癬, 尋常性毛瘡, 急性化膿性爪囲炎, ひょう疽, II-b 群(びまん性深在性感染症): リンパ管炎, リンパ節炎, 丹毒, 蜂巣炎, 深在性二次感染(潰瘍の二次感染は除く); 第 III 群[慢性膿皮症(膿瘍性疾患)]: 感染性粉瘤, 化膿性汗腺炎, その他の皮下膿瘍(殿部慢性膿皮症, 膿瘍性穿掘性頭部毛囊周囲炎等)

2) 選択基準

対象患者の年齢は 20 歳以上とし、性別、入院・外来は不問とした。治療開始時の臨床症状については、本薬内服開始日またはその前日に、各疾患ごとに定められた観察項目のうち、発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱、水疱、膿疱、びらんについては中等度以上、滲出液、排膿については「なし」以外と判定された観察項目が 2 つ以上あり、原因菌が検出されているか原因菌同定のための検体の採取が可能な患者とした。

3) 除外基準

以下のいずれかの項目に該当する患者は除外した。①本薬投与前 7 日以内に他の抗菌薬(全身投与または試験対象疾患部位への外用) を 1 日(24 時間) 以上投与されている患者。ただし、3 日間以上の投与により明らかに無効と判断された症例はこの限りではない。②本薬投与 7 日以内にキノロン系抗菌薬を投与された患者。③本薬投与開始前に切開、穿刺排膿などの外科的処置が必須の患者(ただし、細菌学的検査材料採取のための処置は除く)。④副腎皮質ステロイド(全身投与、吸入または試験対象部位への外用) の継続治療が必要な患者。⑤感染症の経

過・予後に影響を及ぼす全身性疾患(重症糖尿病, 膠原病などの自己免疫疾患, 血液疾患および悪性腫瘍) に罹患している患者。⑥6 カ月以内に死にいたるような重篤な基礎疾患・合併症を有している患者。⑦注射用抗菌薬による治療または外用抗菌薬の併用を必要とする患者。⑧防御能が低下した状態にあると思われる患者。⑨肝障害(GOT, GPT もしくは総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍を超える場合) または腎障害(血清クレアチニン値 : > 3.0 mg/dL, もしくはクレアチニンクリアランス : < 30 mL/分/1.73 m²) を有している患者。⑩心疾患(NYHA 分類の第 IV 度) の既往のある患者。⑪妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性, 確実な避妊法を使用していない女性および授乳婦。⑫本試験開始前 6 カ月(180 日) 以内に他の試験薬を使用した, または現在使用している患者。⑬本薬の開発試験への参加歴がある, または現在参加中の患者。⑭既往の脳障害(てんかん, 脳卒中, 頭部外傷, 開頭手術など) のため易痙攣性が予想される患者。⑮キノロン系抗菌薬にアレルギー既往歴のある患者。⑯キノロン系抗菌薬による腱疾患の既往を有する患者。⑰先天性または散発性の QTc 延長症候群を呈している患者, あるいは QTc 間隔を延長させることが報告されている薬剤を投与されている患者(アミオダロン, ソタロール, ジソピラミド, キニジン, プロカインアミド, テルフェナジン, アステミゾール, シサプリド, ピモジドなど)。⑱その他, 試験責任医師または試験分担医師が不適当と判断した患者。

2. 試験薬剤および投与量・投与方法

本試験では、錠中に MFLX を 400 mg 含有するフィルムコーティング錠を用いた。投与量は MFLX 400 mg を 1 日 1 回朝に 7 日間内服することとしたが、投与開始日については服薬時間を問わないこととし、開始翌日以降は朝に服用することとした。

3. 併用薬剤

本試験期間中は、MFLX 以外の抗菌薬(全身投与または試験対象疾患部位への外用) および抗菌薬含有の消毒薬、副腎皮質ステロイド薬(全身投与、吸入または試験対象疾患部位への外用)、 γ グロブリン製剤、コロニー刺激因子、プロピオン酸系・フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬、ワルファリン、シクロスポリン、スルフォニル尿素系血糖降下薬、QTc 間隔を延長させることが報告されている薬剤(アミオダロン, ソタロール, ジソピラミド, キニジン, プロカインアミド, テルフェナジン, アステミゾール, シサプリド, ピモジドなど) の使用を禁止した。アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸薬、鉄剤は、MFLX 投与の 4 時間前から 2 時間後までの使用を禁止した。プロピオン酸系、フェニル酢酸系を除く非ステロイド性消炎鎮痛薬、その他の解熱鎮痛薬は、発熱時の屯用のみ併用可能とした。

Table 1. Observation and examination schedule

Observation/Tests		Observation day				
		Before therapy	Day 1-4	Day 5	Day 6-7	Day 8 (End of treatment/day of discontinuation)
Administration of the test drug			←		→	
Observation	Informed consent					
	Patient background					
	Compliance of drug administration					
	Signs and symptoms					
	Adverse events	←			→	
Tests	Laboratory tests					
	Bacteriological tests					
Evaluation	Clinical response					
	Bacteriological response					
	Overall clinical efficacy					

: Essential

4. 外科的処置

治験期間中は治療を目的とした切開，穿刺排膿などの外科的処置を禁止した。

5. 中止・終了基準

下記の項目に該当する場合には，すみやかに MFLX の投与を中止し，中止した時点で，終了後に予定されている観察，検査を可能な限り実施して，その時点での評価を行うこととした。また，症状の増悪，有害事象の発現などにより中止した場合には，適切な処置を施すとともに追跡調査を行うこととした。

患者から治験参加の辞退の申し出があった場合（同意の撤回を含む）。治験担当医師の判断により中止が適当と考えられる場合：①投与開始4日後の観察日においても症状・所見の改善がみられない場合，②症状・所見が悪化し，MFLX の投与継続が好ましくないと判断された場合，③有害事象が発現し（臨床検査値の異常，合併症の増悪または偶発症を含む）治験の継続が困難となった場合，④患者が指示どおりに本薬を服用しない場合，⑤「対象疾患」および「選択基準」から逸脱することが判明した場合，⑥「除外基準」に抵触することが判明した場合，⑦治験担当医師が治験の継続を困難と判断した場合。

なお，4日以上投与（4回以上服薬）で，全般改善度が「治癒（すべての臨床症状が消失）」と判定された場合は，投与終了例として取り扱い，それ以降は本薬の投与を行わないこととした。

6. 調査項目および時期（Table 1）

1) 感染症重症度

治験開始時に，自覚症状・他覚所見を総合的に勘案し，感染症重症度を「軽症」，「中等症」，「重症」の3段階で

評価した。

2) 自覚症状・他覚所見

(1) 観察項目

疾患群ごとに以下の自覚症状・他覚所見を確認した。

I-a 群：発赤，腫脹，紅色丘疹・膿疱，発疹新生，I-b 群：発赤，水疱，膿疱，びらん，滲出液（性状），発疹新生，II-a 群：自発痛，発赤，腫脹，排膿（膿汁性状），発疹新生，II-b 群：自発痛，発赤，腫脹，発熱，III 群：自発痛，発赤，腫脹，排膿（膿汁性状），膿瘍・膿疱。なお，発赤は新鮮なものについて，範囲，色調および局所熱感を確認し，これらを総合して発赤総合を判定した。腫脹はみずみずしいものとし，硬結は含まないとした。

(2) 臨床症状の程度および改善度の判定

(i) 発赤について，範囲，局所熱感は「なし」，「軽度」，「中等度」，「高度」，色調は「暗紅色または発赤なし」，「紅色」，「鮮紅色」のいずれかに判定し，これらを総合的に勘案して，発赤総合を「なし」，「軽度」，「中等度」，「高度」の4段階で判定した。

(ii) 腫脹，紅色丘疹・膿疱，水疱，膿瘍・膿疱，びらん，自発痛について，各症状の程度を「なし」，「軽度」，「中等度」，「高度」の4段階で判定した。

(iii) 滲出液，排膿：滲出液および膿汁の性状は「なし」，「漿液性」，「膿・漿液性」，「膿性」のいずれかに判定した。

また，上記の臨床症状について，投与開始前と投与開始4日後および投与終了後（中止時）の改善度を比較し，有無，性状の推移により「消失」，「改善」，「やや改善」，「不変または増悪」，「投与前より症状なし」のいずれかに判定した。

Table 2. Evaluation of body temperature

		Temperature after the start of treatment ()			
		< 37	37 -< 38	38 -< 39	39
Temperature on the initial day of treatment ()	< 37		Unchanged	Unchanged	Unchanged
	37 -< 38	Resolved	Unchanged	Unchanged	Unchanged
	38 -< 39	Resolved	Improved	Unchanged	Unchanged
	39	Resolved	Improved	Slightly improved	Unchanged

(iv) 発疹新生の有無は、「なし」、「あり」で判定した。

(v) 発熱：投与開始前、投与開始4日後と投与終了後(中止時)に測定した体温を投与開始前と比較し、Table 2の基準により、「消失」、「改善」、「やや改善」、「不変または増悪」に判定した。

(3) 細菌学的検査

投与開始前および投与終了後(中止時)に原因菌検索のため検査材料を採取し、検査機関(株式会社三菱化学ピーシーエル)に送付して、細菌の分離同定、菌数測定およびMIC測定(日本化学療法学会標準法¹²⁾による)を実施した。

(4) 臨床検査

臨床検査項目および検査時期についてTable 3に示した。本薬投与後、臨床検査値に異常変動が認められた場合には、各施設の基準値または治験開始前の値に回復するまで追跡調査をすることとした。

(5) 有害事象

本薬投与後に発現するあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の有意な異常変動を含む)、症状または病気を有害事象として取り扱った。有害事象が発現した場合は、適切な処置を講じるとともに追跡調査を行った。

7. 評価

1) 有効性の評価

(1) 全般改善度

全般改善度を、投与前と比較した投与開始4日後および投与終了後(中止時)の各観察項目の改善度より、「治癒」、「改善」、「やや改善」、「不変または増悪」、「判定不能」と判定した。なお、発疹新生が認められる場合、あるいは、症状の改善が認められず外科的処置(切開・穿刺排膿など)のやむなきにいたった場合は「不変または増悪」と判定した。

(2) 臨床効果

投与開始4日後および投与終了後(中止時)の全般改善度をもとに、臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」：投与終了後(中止時)の全般改善度が「不変または増悪」「判定不能」で判定した。

(3) 細菌学的効果

原因菌を確認し得た症例において、投与終了後(中止時)における菌の消長を「消失・推定消失」、「存続」、「菌交代」、「菌交代症」、「判定不能」で判定した。

2) 安全性の評価

投与開始後に出現した有害事象について、その内容、発現日時・消失日時、処置および転帰について調査するとともに、程度、重篤区分、本薬との因果関係を判定した。本薬との因果関係が否定できない事象を副作用(臨床検査値の有意な異常変動を含む)とした。

臨床検査値の異常変動については、白血球数は3,000/mm³未満、好酸球は10%以上、実測値として500/mm³以上、血小板数は10万/mm³未満を異常値とし、これ以外の検査値については各医療機関の基準値により正異の判定を行い、下記の判定基準で本薬投与前後の検査値が「正常 異常」、「異常 異常(増悪)」に推移した項目について異常変動であるかどうかを判定した。異常変動であると判定された変動で「有意である」とされたものは有害事象として取り扱った。

(1) 臨床検査値の変動方向についての取り扱い

各検査項目ごとに異常変動の有無について検討を行う変動方向を以下のとおり定めた(: 増多・上昇のみを異常変動とする, : 減少・下降のみを異常変動とする, : 両方向の異常変動を検討する)

i) 一般血液検査：赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数, ii) 血液凝固系検査：PT, APTT, iii) 血液生化学検査：GOT, GPT, LDH, γ -GTP, ALP, 総ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, BUN, 血清クレアチニン, CPK, 尿酸, アミラーゼ, 電解質(Na, K, Cl), 血糖, iv) 尿検査：糖・蛋白, 比重・pH, ケトン体・潜血, 沈渣

(2) 異常変動判定基準

以下の基準に該当する場合、異常変動ありと判定することとした。

i) 一般血液検査, 血液凝固系検査(Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time), 尿検査(比重・pH)

・ 正常 異常：基準値上限の120%以上(あるいは下

Table 3. Laboratory examination

		Test item	Before therapy	After completion of treatment (Day 8) or upon discontinuation
Laboratory examination	Hematology	Red blood cell count Hemoglobin Hematocrit White blood cell count Differential white blood cell count Platelet count		
	Other	CRP PT APTT		
	Blood chemistry	GOT GPT LDH -GTP ALP Total bilirubin Total protein Albumin BUN Serum creatinine CPK Uric acid Amylase Electrolytes (Na, K, Cl) Blood glucose		
	Urinarysis	Glucose Protein Specific gravity pH Ketone bodies Occult blood Sediment (red cells, white cells, casts, crystals) Bacteriological examination		

: Mandatory

: Only when urinary protein positive.

限の 80% 以下) の変動。

・異常 異常 (増悪): 前値の 120% 以上 (あるいは 80% 以下) の変動。

ii) 血液生化学検査

・正常 異常: 基準値上限の 120% 以上 (あるいは下限の 80% 以下) の変動。

・異常 異常 (増悪): 前値の 200% 以上 (あるいは 50% 以下) の変動。

iii) 尿検査 (糖・蛋白, ケトン体・潜血, 沈渣): 正常 異常, 異常 異常 (増悪) は 2 段階以上の変動。

なお, CRP, 赤沈は感染症の病態を反映するものであり, 安全性の評価には含めないこととした。

8. 症例の取り扱い

治験終了後に, 診断および判定の妥当性などおよび不完全症例の取り扱いについて医学専門家による検討を行

い, 取り扱いを決定した。

9. 統計解析

データの解析は, 事前に決定された解析方針に従って, 医学統計専門家の指導のもとに実施した。

有効性解析対象例とした症例の定義の概略は以下のとおりである。①選択基準を満たしている, ②除外基準に抵触していない, ③併用禁止薬を使用していない (ただし抗菌薬を併用した場合は, 「無効」例として評価対象に含めることとした), ④「無効」例の場合は, 少なくとも 72 時間以上の投与が確認されている。また, 「有効」例の場合は, 少なくとも 4 日間以上の本薬投与が確認されている, ⑤服薬遵守率が 80% 以上である, ⑥有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がない, ⑦有効性の主要評価項目である投与終了後 (中止時) の臨床効果判定が欠測あるいは「判定不能」でない。

Table 4. Number of patients evaluated

	Diagnostic group					Total
	I-a	I-b	II-a	II-b	III	
Patients enrolled	30	20	60	12	38	160
Safety analysis	30 (100%)	19 (95.0%)	58 (96.7%)	12 (100%)	37 (97.4%)	156 (97.5%)
Efficacy analysis	28 (93.3%)	16 (80.0%)	56 (93.3%)	12 (100%)	33 (86.8%)	145 (90.6%)
Bacteriological response	23 (76.7%)	16 (80.0%)	49 (81.7%)	4 (33.3%)	29 (76.3%)	121 (75.6%)

Table 5. Classification by disease group

Group	Diagnosis	N (%)
Group I [Superficial skin infections]		
I-a: Hair follicle/sweat apparatus infection	Acute superficial folliculitis	28 (19.3%)
I-b: Diffuse superficial infection	Impetigo contagiosa	3 (2.1%)
	Ecthyma simplex	1 (0.7%)
	Secondary skin infections	12 (8.3%)
Total		16 (11.0%)
Group II [Deep skin infections]		
II-a: Hair follicle/sweat apparatus/periungual infection	Furuncle	30 (20.7%)
	Furunculosis	4 (2.8%)
	Carbuncle	1 (0.7%)
	Sycosis barbae	2 (1.4%)
	Acute suppurative paronychia	13 (9.0%)
	Whitlow	6 (4.1%)
Total		56 (38.6%)
II-b: Diffuse deep infection	Erysipelas	4 (2.8%)
	Cellulitis	5 (3.4%)
	Secondary skin infections	3 (2.1%)
Total		12 (8.3%)
Group III [Chronic pyoderma]		
	Infected atheroma	27 (18.6%)
	Hidradenitis suppurativa	3 (2.1%)
	Other subcutaneous abscess	3 (2.1%)
Total		33 (22.8%)

安全性については、本薬が少なくとも1回投与され、かつ投与開始以降に何らかのデータが収集された症例を解析対象とした。臨床検査値に関しては、さらに規定の検査が治験実施計画書にそって行われた部分集団に対して解析を行った。

有効性の主要評価項目は、投与終了後（中止時）の臨床効果とした。副次的評価項目は、投与開始4日後および投与終了後（中止時）の全般改善度および投与終了後（中止時）の細菌学的効果とした。

安全性の評価については、治験期間中の副作用発現率および有害事象発現率を評価項目とした。

II. 試験成績

1. 症例構成

治験に組み入れられた160例のうち、159例が本薬を内服し、144例が治験を完了した。未完了例16例の内訳は、有害事象によるもの6例、治験参加の辞退の申し出5例、途中来院せず3例、併用禁止薬を使用することになった1例、および、患者の判断で本薬の服用を中止した1例である。

治験に組み入れられた160例のうち、安全性解析対象例は156例であり、解析より除外された4例の内訳は、GCP違反3例、本薬を内服せず1例であった。有効性解析対象例は145例で、いずれも安全性解析対象例である。安全性について解析対象となったが有効性が解析対象外

Table 6. Patient background

		Diagnostic group					Total [N = 145]
		I-a [N = 28]	I-b [N = 16]	II-a [N = 56]	II-b [N = 12]	III [N = 33]	
Sex	Male	16 (57.1%)	8 (50.0%)	30 (53.6%)	8 (66.7%)	25 (75.8%)	87 (60.0%)
	Female	12 (42.9%)	8 (50.0%)	26 (46.4%)	4 (33.3%)	8 (24.2%)	58 (40.0%)
Age (years)	Mean ± SD	36 ± 17	44 ± 17	41 ± 17	47 ± 18	44 ± 18	42 ± 17
	Min-Max	21-84	20-84	21-76	23-73	21-75	20-84
Height (cm)	Mean ± SD	165.6 ± 7.9	162.4 ± 8.2	162.4 ± 8.4	164.9 ± 10.1	165.5 ± 9.2	164.0 ± 8.6
Weight (kg)	Mean ± SD	58.9 ± 10.5	59.3 ± 13.7	64.6 ± 20.9	63.9 ± 16.1	59.9 ± 9.0	61.8 ± 15.9
Hospitalization	In patients		4 (25.0%)		1 (8.3%)	2 (6.1%)	7 (4.8%)
	Out patients	28 (100%)	12 (75.0%)	56 (100%)	11 (91.7%)	31 (93.9%)	138 (95.2%)
Severity of infection	Mild	2 (7.1%)	1 (6.3%)	3 (5.4%)		1 (3.0%)	7 (4.8%)
	Moderate	25 (89.3%)	12 (75.0%)	45 (80.4%)	7 (58.3%)	26 (78.8%)	115 (79.3%)
	Severe	1 (3.6%)	3 (18.8%)	8 (14.3%)	5 (41.7%)	6 (18.2%)	23 (15.9%)
Causative organism at baseline							
Gram (+) Aerobic							
		1	1	5		3	10
	<i>Corynebacterium</i> sp.			1			1
	<i>Enterococcus faecalis</i>					1	1
	Gram-positive rods aerobic					1	1
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	8	15	2	2	30
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	4	16	1	8	41
	Coagulase-negative <i>staphylococci</i>	2	1	8	1	8	20
	<i>Streptococcus agalactiae</i>		1	1			2
	<i>Streptococcus pyogenes</i>		6	2			8
	Alpha-hemolytic <i>streptococcus</i> sp.	1		1		1	3
	Total	19	21	49	4	23	116
Gram (+) Anaerobic							
	<i>Actinomyces odontolyticus</i>			1			1
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	1				3	4
	<i>Peptostreptococcus indolicus</i>			1		1	2
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	2		2		2	6
	<i>Peptostreptococcus micros</i>			1		1	2
	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>					1	1
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.					3	3
	<i>Peptostreptococcus tetradius</i>					1	1
	<i>Propionibacterium acnes</i>	10	2	12			24
	<i>Propionibacterium</i> sp.					1	1
	Total	13	2	17		13	45
Gram (-) Aerobic							
	<i>Escherichia coli</i>		1	1			2
	Gram-neg rods fermentative <i>enterobacteriaceae</i>			1			1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>		1				1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>					1	1
	<i>Proteus mirabilis</i>		1				1
	<i>Serratia marcescens</i>		2	1			3
	Total		5	3		1	9
Gram (-) Anaerobic							
	<i>Bacteroides capillosus</i>					1	1
	<i>Fusobacterium varium</i>					1	1
	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>		1			1	2
	<i>Prevotella</i> sp.			1			1
	Total		1	1		3	5
	Total	32	29	70	4	40	175

Table 7. Overall clinical efficacy by diagnosis

Group/Diagnosis	Remarkably effective	Effective	Slightly effective	Ineffective	Cure rate * (95%CI **) [%]
Group I (Superficial skin infections)					
I-a: Hair follicle/sweat apparatus infection					
Acute superficial folliculitis	8	14	3	3	78.6 (59.0, 91.7)
I-b: Diffuse superficial infection					
Impetigo contagiosa	1	2			100 (29.2, 100)
Ecthyma simplex	1				100 (2.5, 100)
Secondary skin infections	8	3		1	91.7 (61.5, 99.8)
Total	10	5		1	93.8 (69.8, 99.8)
Group II (Deep skin infections)					
II-a: Hair follicle/sweat apparatus/periungual infection					
Furuncle	11	9	9	1	66.7 (47.2, 82.7)
Furunculosis	1	3			100 (39.8, 100)
Carbuncle		1			100 (2.5, 100)
Sycosis barbae		2			100 (15.8, 100)
Acute suppurative paronychia	6	5	1	1	84.6 (54.6, 98.1)
Whitlow	1	2	2	1	50.0 (11.8, 88.2)
Total	19	22	12	3	73.2 (59.7, 84.2)
II-b: Diffuse deep infection					
Erysipelas	2	2			100 (39.8, 100)
Cellulitis	2	3			100 (47.8, 100)
Secondary skin infections	1	2			100 (29.2, 100)
Total	5	7			100 (73.5, 100)
Group III (Chronic pyoderma)					
Infected atheroma	4	10	7	6	51.9 (31.9, 71.3)
Hidradenitis suppurativa		1	2		33.3 (0.8, 90.6)
Other subcutaneous abscess			3		0.0 (0.0, 70.8)
Total	4	11	12	6	45.5 (28.1, 63.6)
Total	46	59	27	13	72.4 (64.4, 79.5)

* (Remarkably effective + Effective) / No. of cases × 100, ** CI: Confidence interval

となった 11 例の除外理由は、選択・除外基準違反 2 例、本薬服薬状況不良 2 例、追跡不能 7 例であった。なお、細菌学的評価可能例は 121 例であった (Table 4)。

2. 患者背景

有効性解析対象例 145 例における診断名の内訳を Table 5, 患者背景因子を Table 6 に示した。

患者の背景因子としては、年齢は 20 ~ 84 歳 (平均 42 ± 17 歳) で、男性 87 例、女性 58 例と男性が 6 割を占めた。感染症重症度は中等症が最も多く 79.3%、重症 15.9% であり、軽症は 4.8% であった。投与前の起炎菌は、グラム陽性好気性菌 116 株、グラム陽性嫌気性菌 45 株、グラム陰性好気性菌 9 株、グラム陰性嫌気性菌 5 株、合計 175 株が同定された。

3. 有効性の評価

1) 主要評価項目: 投与終了後 (中止時) の臨床効果
有効性解析対象例における疾患群別・疾患別の臨床効果を Table 7 に示した。

疾患群別の有効率は、I-a 群 78.6% (22/28), I-b 群 93.8% (15/16), II-a 群 73.2% (41/56), II-b 群 100% (12/12), III 群 45.5% (15/33), 全体で 72.4% (105/145) であった。

III 群を除いて、いずれの疾患群においても 70% を超える有効率が得られた。

なお、細菌学的効果評価可能例 121 例における疾患群別の有効率は有効性解析対象例とほぼ同様であった (Table 8)。

2) 副次的評価項目

(1) 投与開始 4 日後、投与終了後 (中止時) の全般改善度

疾患群別の全般改善度を Table 9 に示した。

全体での投与開始 4 日後の改善率は 35.9% (47/131), 投与終了後 (中止時) では 74.5% (108/145) であった。投与終了後 (中止時) にすべての臨床症状が消失し、「治癒」と判断された症例は 44.1% (64/145) 認められた。

Table 8. Overall clinical efficacy by diagnostic group Bacteriological response evaluated

Group/Diagnosis	Remarkably effective	Effective	Slightly effective	Ineffective	Cure rate * (95%CI **)
Group I (Superficial skin infections)					
I-a: Hair follicle/sweat apparatus infection	6	12	2	3	78.3 (56.3, 92.5)
I-b: Diffuse superficial infection	10	5		1	93.8 (69.8, 99.8)
Group II (Deep skin infections)					
II-a: Hair follicle/sweat apparatus/periungual infection	17	22	7	3	79.6 (65.7, 89.8)
II-b: Diffuse deep infection	1	3			100 (39.8, 100)
Group III (Chronic pyoderma)					
	3	9	11	6	41.4 (23.5, 61.1)
Total	37	51	20	13	72.7 (63.9, 80.4)

*(Remarkably effective + Effective)/ No. of cases × 100, ** CI: Confidence interval

Table 9. Clinical response by diagnostic group

Group/Diagnosis	Visit	Cured	Improved	Slightly improved	Unchanged or aggravated	Improvement rate *
Group I (Superficial skin infections)						
I-a: Hair follicle/sweat apparatus infection	Day 4	2	7	13	3	36.0% (9/25)
	EOT	17	6	3	2	82.1% (23/28)
I-b: Diffuse superficial infection	Day 4	1	9	5		66.7% (10/15)
	EOT	9	6		1	93.8% (15/16)
Group II (Deep skin infections)						
II-a: Hair follicle/sweat apparatus/periungual infection	Day 4	4	13	33	2	32.7% (17/52)
	EOT	24	17	14	1	73.2% (41/56)
II-b: Diffuse deep infection	Day 4	1	4	5		50.0% (5/10)
	EOT	6	6			100% (12/12)
Group III (Chronic pyoderma)						
	Day 4		6	18	5	20.7% (6/29)
	EOT	8	9	13	3	51.5% (17/33)
Total	Day 4	8	39	74	10	35.9% (47/131)
	EOT	64	44	30	7	74.5% (108/145)

*(Cured + Improved)/ No. of cases × 100, EOT: End of therapy

Table 10. Bacteriological response by diagnostic group

Group/Diagnosis	Eradication/ presumed eradication	Persistence	Colonization	Super infection	Eradication rate * (95%CI **) [%]
Group I (Superficial skin infections)					
I-a: Hair follicle/sweat apparatus infection	18	4		1	78.3 (56.3, 92.5)
I-b: Diffuse superficial infection	12	4			75.0 (47.6, 92.7)
Group II (Deep skin infections)					
II-a: Hair follicle/sweat apparatus/periungual infection	37	10	2		75.5 (61.1, 86.7)
II-b: Diffuse deep infection	4				100 (39.8, 100)
Group III (Chronic pyoderma)					
	20	7	1	1	69.0 (49.2, 84.7)
Total	91	25	3	2	75.2 (66.5, 82.6)

*(Eradication + Presumed eradication)/ No. of cases × 100, ** CI: Confidence interval

Table 11. Bacteriological response according to causative organism

Organism	Diagnostic group					Total
	I-a	I-b	II-a	II-b	III	
Gram (+) Aerobic						
<i>Corynebacterium</i> sp.	1/1	1/1	4/5		3/3	9/10
<i>Enterococcus faecalis</i>			1/1			1/1
Gram-positive rods aerobic					1/1	1/1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/3	5/8	12/15	2/2	1/2	22/30
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10/12	4/4	14/16	1/1	6/8	35/41
Coagulase-negative <i>staphylococci</i>	2/2	1/1	7/8	1/1	6/8	17/20
<i>Streptococcus agalactiae</i>		1/1	1/1			2/2
<i>Streptococcus pyogenes</i>		6/6	2/2			8/8
Alpha-hemolytic <i>streptococcus</i> sp.	1/1		1/1		1/1	3/3
Total (%)	16/19	18/21	42/49	4/4	18/23	98/116 (84.5)
Gram (+) Anaerobic						
<i>Actinomyces odontolyticus</i>			1/1			1/1
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	1/1				3/3	4/4
<i>Peptostreptococcus indolicus</i>			1/1		1/1	2/2
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	2/2		2/2		2/2	6/6
<i>Peptostreptococcus micros</i>			1/1		1/1	2/2
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>					0/1	0/1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.					2/3	2/3
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>					1/1	1/1
<i>Propionibacterium acnes</i>	9/10	2/2	8/12			19/24
<i>Propionibacterium</i> sp.					1/1	1/1
Total (%)	12/13	2/2	13/17		11/13	38/45 (84.4)
Gram (-) Aerobic						
<i>Escherichia coli</i>		1/1	1/1			2/2
Gram-neg rods fermentative <i>enterobacteriaceae</i>			1/1			1/1
<i>Klebsiella oxytoca</i>		1/1				1/1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					1/1	1/1
<i>Proteus mirabilis</i>		1/1				1/1
<i>Serratia marcescens</i>		1/2	1/1			2/3
Total (%)		4/5	3/3		1/1	8/9 (88.9)
Gram (-) Anaerobic						
<i>Bacteroides capillosus</i>					1/1	1/1
<i>Fusobacterium varium</i>					1/1	1/1
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>		1/1			1/1	2/2
<i>Prevotella</i> sp.			1/1			1/1
Total (%)		1/1	1/1		3/3	5/5 (100)
Total (%)	28/32 (87.5)	25/29 (86.2)	59/70 (84.3)	4/4 (100)	33/40 (82.5)	149/175 (85.1)

Eradicated / No. of strains

(2) 投与終了後 (中止時) の細菌学的効果
疾患群別の細菌学的効果を Table 10 に示した。

細菌学的効果が評価可能であった 121 例のうち、消失・推定消失は 91 例、菌交代 3 例、菌交代症 2 例、存続 25 例で、菌消失率は 75.2% であった。

(3) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別の細菌学的効果を Table 11 に示した。

菌種ごとの消失率は、グラム陽性好気性菌 84.5% (98 / 116 株)、グラム陽性嫌気性菌 84.4% (38 / 45 株)、グラム陰性好気性菌 88.9% (8 / 9 株)、グラム陰性嫌気性菌 100% (5 / 5 株) で、主な菌の消失率は、*Staphylococcus aureus* 73.3% (22 / 30 株)、*Staphylococcus epidermidis* 85.4% (35 / 41 株)、Coagulase-negative *staphylococci* (CNS) 85.0% (17 / 20 株)、*Streptococcus pyogenes* 100% (8 / 8

Table 12. Overall clinical efficacy by causative organism

Organism	Diagnostic group					Total
	I-a	I-b	II-a	II-b	III	
Single organism						
Gram (+) Aerobic						
<i>Corynebacterium</i> sp.			1/1		0/1	1/2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/3	1/1	9/11	2/2	1/2	14/19
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5/5	2/2	6/7	1/1	3/5	17/20
Coagulase-negative <i>staphylococci</i>	2/2		2/3	1/1	2/6	7/12
<i>Streptococcus pyogenes</i>		1/1				1/1
Alpha-hemolytic <i>streptococcus</i> sp.			1/1		0/1	1/2
Total (%)	8/10	4/4	19/23	4/4	6/15	41/56 (73.2)
Gram (+) Anaerobic						
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>					2/3	2/3
<i>Peptostreptococcus magnus</i>			1/1		0/1	1/2
<i>Peptostreptococcus</i> sp.					1/2	1/2
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>					1/1	1/1
<i>Propionibacterium acnes</i>	3/4	0/1	3/5			6/10
Total (%)	3/4	0/1	4/6		4/7	11/18 (61.1)
Gram (-) Aerobic						
<i>Escherichia coli</i>			0/1			0/1
<i>Serratia marcescens</i>		1/1	0/1			1/2
Total (%)		1/1	0/2			1/3 (33.3)
Multiple organisms						
Total (%)	7/9	10/10	16/18		2/7	35/44 (79.5)
Total (%)	18/23 (78.3)	15/16 (93.8)	39/49 (79.6)	4/4 (100)	12/29 (41.4)	88/121 (72.7)

Eradicated / No. of strains

株)であった。

なお、疾患群ごとの消失率は、I-a群 87.5% (28/32株)、I-b群 86.2%(25/29株)、II-a群 84.3%(59/70株)、II-b群 100%(4/4株)、III群 82.5%(33/40株)と、いずれの疾患群においても80%を超える消失率が得られた。

(4) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別の臨床効果をTable 12に示した。

単独菌感染例における有効率は、グラム陽性好気性菌73.2%(41/56例)、グラム陽性嫌気性菌61.1%(11/18例)、グラム陰性好気性菌33.3%(1/3例)で、複数菌感染例における有効率は79.5%(35/44例)であった。

4. 安全性の評価

安全性は156例が解析対象となった。有害事象の発現率は33.3%(52/156例)で、重篤な有害事象は認められなかったが、本薬の投与が中止された症例が4.5%(7例)あった。本薬との因果関係が否定できない事象(副作用)は25.6%(40/156例)認められ、発現率が高かったものは、嘔気9件(5.8%)、下痢8件(5.1%)、胃もたれ感・胃不快感などの消化器症状が8件(5.1%)など消

化器系の事象であった(Table 13)。なお、副作用の程度はいずれも軽度あるいは中等度と判定された。

III. 考察

本薬はわが国に先行して国外で開発が進められ、MFLX 400 mgを1日1回7日間投与した国外臨床試験における疾患群別臨床効果(有効率)は、膿痂疹、蜂巣炎、類丹毒が含まれる単純性感染症において87.1%(108/124例)、創傷感染症については96.4%(54/56例)であった¹⁰⁾。本試験ではこの国外臨床試験より対象疾患を広げ、各種の皮膚科領域感染症を対象として有用性の検討を行った。

その結果、細菌学的効果は疾患群による大きな差異は認められなかったが、臨床効果についてはIII群の有効率が低い結果となった。臨床効果と細菌学的効果の関係について検討したところ、細菌学的効果が「消失・推定消失」であった症例のうち臨床効果が「有効」以上と判定されたものは、I群では30例中27例、II群では41例中36例、III群では20例中10例で、III群には、菌は消失したものの症状の改善が十分でなかった症例があったため

Table 13. Adverse reactions

Event	No. of events *
Nausea	9 (5.8%)
Diarrhea	8 (5.1%)
Dyspepsia	8 (5.1%)
Dizziness	3 (1.9%)
Somnolence	3 (1.9%)
Vomiting	2 (1.3%)
Abdominal pain	2 (1.3%)
Headache	2 (1.3%)
Abnormal liver function tests	2 (1.3%)
Creatine phosphokinase elevated	2 (1.3%)
Bilirubinemia	2 (1.3%)
Albuminuria	2 (1.3%)
Asthenia	1 (0.6%)
Vasodilatation	1 (0.6%)
Dry mouth	1 (0.6%)
Ketosis	1 (0.6%)
Dyspnea	1 (0.6%)
Rash	1 (0.6%)
Urticaria	1 (0.6%)
Subconjunctival ecchymosis	1 (0.6%)
Hematuria	1 (0.6%)
No. of Cases	40 (25.6%)

* Relationship to MFLX judged "possible", "probable", or "not assessable".

に、III 群の有効率が低い結果となったものであると考えられる。III 群においては臨床効果が「やや有効」と判定された症例が 36.4% (12/33) あり、これを「有効」以上と判定された症例に加えると 81.8% (27/33) の症例について、何らかの改善を認めたと判定されている。一般に、慢性膿皮症などの、局所的に compromised (嚢腫などの先行病変がある) の状態では抗菌薬のみによる治療では限界があるため、外科的処置の必要な場合が多い¹³⁾。本試験では、MFLX の薬効評価を厳密に行うために治験期間中は外科的処置を禁止し、切開などの外科的処置がやむをえないと考えられた場合は臨床効果を「無効」と判定した。実際の診療においては、III 群に属する疾患については外科的処置を行ったうえで抗菌薬の投与を行うことも多く、III 群の疾患に対する有効性については今後の検討が望まれる。

菌種ごとの菌消失率については、グラム陽性好気性菌 84.5%、グラム陽性嫌気性菌 84.4%、グラム陰性好気性菌 88.9%、グラム陰性嫌気性菌 100% で、皮膚科領域感染症の主要な原因菌である、*S. aureus*、*S. epidermidis*、coagulase-negative *staphylococci* (CNS)、*S. pyogenes* に対し、70 ~ 100% の菌消失率が得られた。

本薬のようなニューキノロン系抗菌薬は濃度依存性の殺菌作用を示すことから、除菌力を推定するために用いられる PK/PD パラメータは AUC/MIC や Cmax/MIC が

指標となりうる¹⁴⁾。耐性菌の発現抑制のためには高い AUC/MIC や Cmax/MIC を実現することが望ましいが、具体的にどの程度の薬物濃度が必要とされるかについては突然変異濃度 (MPC: Mutant Prevention Concentration) を用いた検討がなされるようになってきた。薬物濃度が MPC を下回る場合には、感受性菌は抑制されても耐性菌は抑制されないため、こうした濃度範囲での投与が継続されることにより薬剤耐性菌の増加を招くことにつながり、MIC と MPC の間の濃度範囲である突然変異選択ウインドウ (MSW: Mutant Selection Window) が広い薬剤には耐性化が起こりやすい^{15,16)}。このため、薬剤耐性のリスクを抑えつつ抗菌薬治療を行うには MIC を上回るだけでなく MPC をも超える薬物濃度を維持する必要がある。Zhao らは、皮膚科領域感染症の主要な原因菌である *S. aureus* の MPC は 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であると報告している¹⁵⁾。一方、MFLX 400 mg を 1 日 1 回日本人に投与した場合の Cmax は 4.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 14.0 h であり³⁾、MFLX の血中濃度推移は初回投与直後を除いてこの MPC を上回ることから、MFLX 400 mg 1 日 1 回内服により除菌作用のみならず耐性化抑制の面からも十分に高い薬物濃度が得られると考えられる。

Lu らの検討では、MFLX の *S. aureus* に対する MPC/MIC₉₉ は 3.2 で、これは従来の抗菌薬の MSW が、エリスロマイシン 64、クロラムフェニコール 5.7、テトラサイクリン 5 であったことに比し値が小さく MSW が狭いことから、耐性菌が発現しにくいと期待される¹⁷⁾。

副作用の発現率は 25.6% で、嘔気、下痢、胃部不快感など主として消化管系の事象が認められたが、いずれも軽度あるいは中等度であった。

なお、本治験実施当時はあまり知られていなかったが、近年、ニューキノロン系抗菌薬の投与症例に QT 延長を含む不整脈が発現することがあることが報告されている。本薬について、他のニューキノロン系抗菌薬に比し、特に不整脈発現例の発現率が高いという報告はないが、本治験当時この有害事象があまり知られておらず、本治験で心電図検査が検査項目に設定されていなかったため、無症候性の不整脈が有害事象として報告されなかった可能性を否定しえない。このため、類薬のニューキノロン系抗菌薬投与時と同様に、本薬についても不整脈の発現には留意し、合併症あるいは併用薬により不整脈発現の可能性がある患者への投与には十分注意する必要があると思われる。

以上、本試験結果より、MFLX は 1 日 1 回 400 mg の内服により皮膚科領域感染症の原因菌に対して良好な細菌学的効果が得られ、安全性に関しても問題がないことが確認された。本薬は合併症の治療薬の投与を受けている症例や、光線過敏症が懸念される症例に対し安全に用いることができ、III 群の疾患には外科的処置を併用することで治療効果が期待できるニューキノロン系抗菌薬であ

ると思われる。

本薬の、光線過敏症、テオフィリンとの薬物相互作用のリスクが小さく、1日1回の内服が可能で服薬コンプライアンスの向上が期待できる特長を勘案すると、皮膚科領域感染症の治療において有用性が期待できると考えられた。

謝 辞

本治験の実施に際し、参加いただいた下記施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします(敬称略)。

帝京大学医学部附属病院(皮膚科): 渡辺晋一, 東京警察病院(皮膚科): 五十棲健, 東京通信病院(皮膚科): 江藤隆史, NTT東日本関東病院(皮膚科): 原田昭太郎, 公立病院共済組合関東中央病院(皮膚科): 日野治子, 国立国際医療センター(皮膚科): 玉木 毅, 日本赤十字社医療センター(皮膚科): 紫芝敬子, 立正佼成会附属佼成病院(皮膚科): 下妻道郎, 労働福祉事業団関東労災病院(皮膚科): 岩田 充, 京都大学医学部附属病院(皮膚科): 宮地良樹, 国立京都病院(皮膚科): 荻野篤彦, 関西医科大学附属香里病院(皮膚科): 西嶋攝子, 市立堺病院(皮膚科): 東 禹彦, 福井赤十字病院(皮膚科): 是枝 哲, 和歌山県立医科大学附属病院(皮膚科): 古川福実, 総合病院岡山赤十字病院(皮膚科): 長尾 洋, 川崎医学振興財団川崎病院(皮膚科): 荒川謙三, 財団法人倉敷中央病院(皮膚科): 宮内東光, 公立病院共済組合中国中央病院(皮膚科): 下江敬生, 広島大学医学部附属病院(皮膚科): 田中稔彦, 徳島大学医学部附属病院(皮膚科): 荒瀬誠治, 三豊総合病院(皮膚科): 妹尾明美, 高知医科大学医学部附属病院(皮膚科): 小玉 肇, 九州大学医学部附属病院(皮膚科): 古江増隆, 福岡大学病院(皮膚科): 中山樹一郎, 公立学校共済組合九州中央病院(皮膚科): 佐藤恵実子, 総合病院医療法人原三信病院(皮膚科): 原 幸子, 長崎大学医学部附属病院(皮膚科): 片山一郎, 長崎市立市民病院(皮膚科): 西本勝太郎, 鹿児島大学医学部附属病院(皮膚科): 神崎 保(治験実施時の所属による)

文 献

- 1) Appelbaum P C, Hunter P A: The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 16: 5 ~ 15, 2000
- 2) Zhanel G, Noreddin A: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Current Opinion in Pharmacol-*

ogy 1: 459 ~ 463, 2001

- 3) 塩酸モキシフロキサシン(BAY 12-8039)の第I相臨床試験における安全性,薬物動態および腸内細菌叢への影響の検討。薬理と治療 33: 1029 ~ 1045, 2005
- 4) Mueller M, Stass H, Brunner M, et al: Penetration of Moxifloxacin into Peripheral Compartments in Humans. *Antimicrob Agents* 43: 2345 ~ 2349, 1999
- 5) Bertino J, Fish D: The safety profile of the fluoroquinolones. *Clinical Therapeutics* 22: 798 ~ 817, 2000
- 6) Viola G, Facciolo L, Canton M, et al: Photophysical and Phototoxic Properties of the Antibacterial Fluoroquinolones Levofloxacin and Moxifloxacin. *Chemistry & Biodiversity* 1: 782 ~ 801, 2004
- 7) Balfour J A, Wiseman L R: Moxifloxacin. *Drugs* 57: 363 ~ 373, 1999
- 8) Wise R: A Review of the Clinical Pharmacology of Moxifloxacin, a New 8-Methoxyquinolone, and its Potential Relation to Therapeutic Efficacy. *Clin Drug Invest* 17: 365 ~ 387, 1999
- 9) Stass H, Kubitzka D, Halabi A, et al: Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-quinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 53: 232 ~ 237, 2002
- 10) Parish L C, Routh H B, Miskin B, et al: Moxifloxacin versus Cephalexin in the Treatment of Uncomplicated Skin Infections. *Int J Clin Pract* 54: 497 ~ 503, 2000
- 11) 荒田次郎: 皮膚科領域感染症の薬効評価基準。感染症 25: 191 ~ 195, 1995
- 12) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76 ~ 79, 1981
- 13) 神崎寛子, 荒田次郎: 皮膚科領域感染症。化学療法の領域 12: 107 ~ 112, 1996
- 14) Andes D, Craig W: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 19: 261 ~ 268, 2002
- 15) Zhao X, Drlica K: Restricting the selection of antibiotic-resistance mutant bacteria: Measurement and potential use of the mutant selection window. *J Infect Dis* 185: 561 ~ 565, 2002
- 16) Firsov A A, Vostrov S N, Lubenko I Y, et al: In vitro pharmacokinetic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 1604 ~ 1613, 2003
- 17) Lu T, Zhao X, Hansen G, et al: Effect of chloramphenicol, erythromycin, moxifloxacin, penicillin and tetracycline concentration on the recovery of resistant mutants of *Mycobacterium smegmatis* and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52: 61 ~ 64, 2003

BAY 12-8039 (moxifloxacin) Phase III study for the treatment of skin and skin structure infections

Jiro Arata¹⁾, Shinichi Watanabe²⁾, Yoshiki Miyachi³⁾ and Masataka Furue⁴⁾

¹⁾Department of Dermatology, Okayama University Medical School (Present: Yoyukai Nakashima Hospital, 1878 Senoo, Okayama, Japan)

²⁾Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

³⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

⁴⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University

The clinical efficacy and safety of BAY 12-8039(moxifloxacin: MFLX), a novel new quinolone compound, were evaluated in patients with skin and skin structure infections. The dosage of MFLX was 400 mg once daily for 7 days.

The overall clinical efficacy was 78.6% (22/28) in group I-a, 93.8% (15/16) in group I-b, 73.2% (41/56) in group II-a, 100% (12/12) in group II-b and 45.5% (15/33) in group III.

The bacteriological eradication rate was 78.3% (18/23) in group I-a, 75.0% (12/16) in group I-b, 75.5% (37/49) in group II-a, 100% (4/4) in group II-b and 69.0% (20/29) in group III. The patients for group III did not improve sufficiently even though causative organisms were eliminated. It may be because infections in group III were based on local underlying conditions. Therefore, antibacterial drugs alone are insufficient to improve these infections. For group III, further assessment is required.

The incidence of adverse drug reactions was 25.6%(40/156). The most common adverse drug reactions were digestive disorders, such as nausea, diarrhea, and stomach discomfort. All of symptoms were mild to moderate.

The results suggest that MFLX tablet will be clinically useful for the treatment of skin and skin structure infections.