

浅在性化膿性疾患に対する Cefdinir と Cefaclor との二重盲検比較試験成績

荒田次郎^{1,2)}・神崎寛子・金本昭紀子
岡山大学医学部皮膚科学教室*

大河原 章・加藤直子・熊切正信
北海道大学医学部皮膚科学教室

清水忠道
苫小牧王子総合病院皮膚科

石橋康正²⁾・乃木田俊辰・五十棲 健
東京大学医学部皮膚科学教室

原田昭太郎・中西 浩・尹 淑香
大河内仁志・高野志津子
関東通信病院皮膚科

大原国章・太田 孝
虎の門病院皮膚科

紫芝敬子
立正佼成会附属佼成病院皮膚科

中林康青・菊池かな子・宇田川 晃
三井記念病院皮膚科

富澤尊儀・塚本宏太郎・山田耕次
関東労災病院皮膚科

高橋 久²⁾・塙 伸太郎・高浜英人
帝京大学医学部皮膚科学教室

竹島真徳・阿部稔彦
小川赤十字病院皮膚科

久木田 淳・比留間政太郎
防衛医科大学皮膚科学教室

西脇宗一・漆畑 修・松岡芳隆・西川律子
東邦大学医学部附属大橋病院皮膚科

安田利顕・野田佳子・加瀬佳代子
新宿新都心クリニック皮膚科

朝田康夫²⁾・黒川一郎
関西医科大学皮膚科学教室

早川 實・林 瑞世・吉永花子
大阪赤十字病院皮膚科

東田敏明・前川典子
済生会野江病院皮膚科

赤枝民世
兵庫県立塚口病院皮膚科

梅村茂夫

岡山市民病院皮膚科

三好 薫・中務晶弘・武井洋二・松井浩明

川崎医科大学附属川崎病院皮膚科

中北 隆

高松赤十字病院皮膚科

山本康生・池田政身・玉木宏幸

高知医科大学皮膚科学教室

堀 嘉昭・松本忠彦・永江祥之助

九州大学医学部皮膚科学教室

佐久間 昭³⁾

東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学部門

出口浩一⁴⁾

東京総合臨床検査センター研究部

1) 世話人, 論文執筆者

2) 小委員会委員

3) コントローラー

4) 細菌学的検査担当者

新経口用セフェム系抗生物質である cefdinir (CFDN) の浅在性化膿性疾患に対する有効性, 安全性, 有用性を同系抗生物質である cefaclor (CCL) を対照薬として二重盲検群間比較法により検討した。CFDN は 1 回 100mg を朝, 昼, 夕の 1 日 3 回, CCL は 1 回 250mg を同様に 1 日 3 回経口投与した。総症例数 300 例 (CFDN 群 147 例, CCL 群 153 例) のうち有効性の解析対象例は 265 例 (CFDN 群 131 例, CCL 群 134 例), 副作用と臨床検査値異常変動から総合的に安全性を評価する概括安全度の解析対象例は 210 例 (CFDN 群 98 例, CCL 群 112 例), 有用性の解析対象例は 198 例 (CFDN 群 93 例, CCL 群 105 例) となった。得られた成績は以下の通りであった。

1. 疾患群別臨床効果の検討では, 第 II 群で臨床効果の分布で CFDN 群が CCL 群に比し有意に優れていた。その他の群では両薬剤群間に有意の差は認められなかった。また全症例では, CFDN 群が有効率 89.3% (117/131), CCL 群が 78.4% (105/134) で, 有効率, 臨床効果分布ともに CFDN 群が有意に優れていた。

2. 概括安全度の検討では, 安全率が CFDN 群 82.7% (81/98), CCL 群 90.2% (101/112) で, 両薬剤群間に有意差はなかった。

3. 有用性の検討では, 有用率 (有用以上) が CFDN 群 89.2% (83/93), CCL 群 71.4% (75/105) で有用率, 有用性の分布ともに CFDN 群が有意に優れていた。

4. 細菌学的効果では, 菌消失率は CFDN 群が 90.7% (78/86), CCL 群が 83.5% (66/79) であり, *Staphylococcus aureus* に対しては CFDN 群 94.7% (36/38), CCL 群 83.7% (36/43) の消失率を示したが, 両薬剤群間に有意差はなかった。

5. 全分離菌の MIC₅₀ は CFDN が 0.2 μg/ml, CCL が 1.56 μg/ml であった。

6. 副作用は CFDN 群 6.3% (9/142), CCL 群 2.8% (4/145) と CFDN 群が多かったが有意差はなかった。臨床検査値異常変動は CFDN 群 8.4% (8/95), CCL 群 7.2% (8/111) で, その頻度にも有意差はなかった。

以上より浅在性化膿性疾患に対し CFDN は CCL と少なくとも同等以上の有用性を有する薬剤であると考えられた。

Key words : Cefdinir, 浅在性化膿性疾患, 二重盲検, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は、藤沢薬品研究所で開発された、Fig. 1に示す構造式を有する新規口用セフェム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し、特に *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)、*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)、*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) などグラム陽性菌に対する抗菌力が優れている^{1,2)}。

皮膚科領域の浅在性化膿性疾患に対する前期第II相試験の成績³⁾から本剤の有効性が示され、安全性も問題ないと考えられた。さらに CFDN 1日150mg, 300mg および cefaclor (CCL) 750mg 投与の3群比較で実施した臨床用量検討試験の成績⁴⁾から、CFDNは同疾患群に対し1日300mg 投与で臨床的に満足出来る有効性および安全性を有することが推定された。

今回、第III相比較試験として浅在性化膿性疾患を対象に CFDN 1日300mg 投与時の有用性を標準薬 CCL 1日750mg を対照に二重盲検群間比較法により検討したのでその成績を報告する。

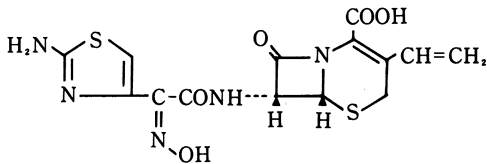


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

I. 対象と方法

1. 研究参加施設と研究期間

1988年7月から1988年10月までの期間に多施設(23施設)による比較試験を実施した。

2. 対象疾患

起炎菌、病巣の経過および抗菌剤の治療効果から分類される次の6つの疾患群の浅在性化膿性疾患を対象とした。

第I群：毛包(囊)炎、尋常性毛瘡

第II群：癰、癰腫症、よう、急性爪囲炎(瘰癧を含む)

第III群：伝染性膿痂疹

第IV群：丹毒、蜂巣炎(蜂窩織炎)、リンパ管(節)炎

第V群：皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤

第VI群：二次感染(急性のものに限る)

3. 対象患者

細菌感染症としての症状所見の明確な患者を対象とした。年齢は15歳以上、性別および入院・外来の別は問わなかった。なお、下記のいずれかに該当する患者への投与はしないこととした。

1) セフェム系またはペニシリン系抗生物質に対する

アレルギー既往歴を有するもの

2) 重症感染症などで経口剤による治療では不十分なもの

3) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難なもの

4) 本試験開始時、すでに病勢が自然軽快中のもの

5) 試験薬剤投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつあるもの、または経過不明のもの

6) ブドウ糖非發酵グラム陰性桿菌による感染症で、試験薬剤の効果が期待し難いもの

7) 本試験開始直前にCFDNまたはCCLが投与されたもの

8) 他の抗菌剤の併用を必要とするもの

9) 重篤な心・肝・腎機能障害を有するものおよびフロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とするもの

10) 妊婦、授乳中の婦人および本試験中に妊娠を希望する婦人

11) その他、主治医が不適当と認めたもの

4. 患者の同意

本試験の実施に際しては、患者に試験の内容等を説明し参加の同意を得た。なお、20歳未満の患者では、保護者の同意も得るものとした。

5. 試験方法

1) 試験薬剤の種類と方法

被験薬のCFDN 100mg(力価)カプセルと対照薬のCCL 250mg(力価)カプセルは形状が異なるためダブルダミー法による二重盲検法で検討した。

i) CFDN 100mg カプセル：1カプセル中CFDN 100mg(力価)含有の淡赤色カプセル

ii) CFDN プラセボカプセル：CFDN 100mg カプセルと同一外観の淡赤色カプセル

iii) CCL 250mg カプセル：1カプセル中CCL 250mg(力価)含有の青/白カプセル

iv) CCL プラセボカプセル：CCL 250mg カプセルと同一外観の青/白カプセル

2) 薬剤の割付け

疾患群別の第I、III、IV、VI群は4症例分、第II、V群は6症例分を1組とし、コントローラーにより各組ごとにCFDN群とCCL群が同数になるように疾患群別に無作為割付けがなされた。

3) 1日投与量と薬剤の包装 (Fig. 2)

1日投与量はCFDN群でCFDN 1日300mg(朝昼夕、分3)、CCL群でCCL 1日750mg(朝昼夕、分3)とした。CFDN群はCFDN 100mgカプセルおよびCCL プラセボカプセル各1カプセル、CCL群はCCL 250mgカプセルおよびCFDN プラセボカプセル各1カプセルの計

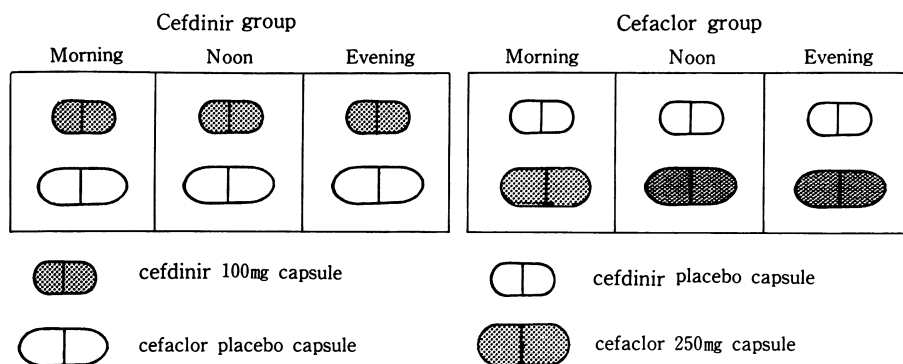


Fig. 2. The test drug packages.

2カプセルを1包としたものを1回量とし、3包を1日分として、対象疾患第Ⅰ～Ⅳ群、第Ⅵ群についてはこれの7日分を、第Ⅴ群については10日分を紙箱におさめ、それぞれ1症例分とした。

CFDNおよびそのプラセボカプセルは藤沢薬品工業株式会社、CCL およびそのプラセボカプセルは塩野義製薬株式会社が製造したものをを用いた。

4) 投与方法および投与期間

患者の受診順に、疾患群別に割付けられた薬剤を、薬剤番号の若い方から1回1包、1日3回投与した。投与期間は第Ⅰ～Ⅳ群、第Ⅵ群は7日間、第Ⅴ群は10日間とし、少なくとも3日間(9回分)は投与することとした。

6. 品質試験

薬剤割付け後にコントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について京都薬科大学微生物学教室にて含量試験を含む品質試験を本試験前後に実施し、品質が適格であることが確認された。

7. 併用薬剤および外科的処置

1) 他の抗菌性薬剤(局所投与を含む)の併用は行わないこととした。

2) ステロイド剤、解熱鎮痛消炎剤および消炎酵素剤などの試験薬剤の効果判定に影響を及ぼす薬剤の新たな併用は避けることとした。

3) 切開、穿刺などの外科的処置は原則として行わないこととしたが、細菌検査のためなどやむを得ず行った場合は必ず調査票に記入した。

8. 中止規定

次の項目のいずれかに該当する場合は主治医の判断で投与を中止してもよいとした。

1) 重篤な副作用または臨床検査値異常変動が出現し、継続投与が不可能と判断される場合

2) 試験薬剤投与開始後に症状、所見の改善が認めら

れず、継続投与が好ましくないと判断される場合

3) 完全に治癒し、それ以上投与の必要を認めない場合

4) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合

5) ブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌による感染症であることが投与開始後に判明した場合

6) 患者から中止の申し出があった場合

7) その他、主治医が投与継続不適当と判断した場合
ただし、投与を中止する場合は中止時に所定の検査を行い、中止理由および所見などを調査票に記載することとした。

9. 評価観察項目および観察時期

1) 評価、観察項目

i) 重症度(治療開始日)

皮膚症状および全身症状から本試験の対象となった範囲での重症度を次の3段階で評価した。

1 軽症、2 中等症、3 重症

ii) 治療開始時病勢

次の3段階で評価した。

1 進行停止、2 悪化中、3 急激悪化中

iii) 自覚症状・他覚所見(自他覚症状)

自他覚症状の疾患群別の評価項目は次の通りとした。

第Ⅰ群：発赤、丘疹、膿疱

第Ⅱ群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結、排膿

第Ⅲ群：発赤、水疱、びらん、発疹新生

第Ⅳ群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結

第Ⅴ群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結、排膿

第Ⅵ群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、膿苔付着、滲出液

自他覚症状の程度は次の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

iv) 全般改善度

観察日毎に投与前と比較した自覚症状の改善を次の6段階で評価した。

Ⅲ：治癒，Ⅱ：著しく改善，Ⅰ：改善，+：やや改善，0：不変，×：増悪

なお、投与終了直後の全般改善度を最終全般改善度とした。

v) 細菌学的検査

細菌学的効果を検討するために、原則として投与開始前、および終了時に膿・滲出液などの検体を採取、ケンキポーター®にて東京総合臨床検査センター研究部へ送付し、一括して細菌の分離同定および最小発育阻止濃度(MIC: 10^6 cells/ml 接種)を日本化学療法学会標準法⁹⁾に従い測定した。

なお、治癒または略治により検体採取が不可能となった症例においては、細菌学的検査を実施しなくてもよいこととした。

vi) 副作用

本治療開始後に生じた随伴症状について、その症状、程度、発現日、対症療法、転帰を調査票に記録し、試験薬剤と随伴症状との因果関係を次の5段階で判定した。

1 確実，2 多分あり，3 可能性あり，4 多分なし，5 なし

vii) 臨床検査

原則として下記の項目についての検査を投与開始前(7日前～投与開始日)と投与終了時(投与終了時～投与終了7日後)に実施し、異常変動が認められた場合は追跡調査し、試験薬剤との因果関係を上記の副作用と同様の5段階で判定した。

①血液：赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，白血球数，白血球分類，血小板数など

②肝機能：S-GOT，S-GPT，Al-Pase など

③腎機能：BUN，血清クレアチニンなど

④尿所見：蛋白，糖など

2) 観察時期

Table 1に掲げるような各時期に各項目別に評価観察した。なお、所定の観察日に観察が行われていなくて、その前後の成績があるものではそれで補填することとし、第I～IV，VI群の7日間投与例では、評価日3日目の場合、観察日2日目，4日目の優先順位で、評価日5日目の場合，6日目，評価日7日目の場合は8日目で補填し，第V群の10日間投与例の評価日10日目として，9日目，11日目，12日目の優先順位として補填した。

また、主治医が治癒もしくは略治と判定、あるいは症状不変・悪化と判定して投薬を中止した症例では、中止した時点の全般改善度および自覚症状をそれ以降の評

価日に補填することとした。

10. 効果判定

1) 主治医判定

i) 臨床効果

規定の投与終了時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入れて、総合的に次の4段階で評価した。

1 著効，2 有効，3 やや有効，4 無効

ii) 概括安全度

試験薬剤との因果関係が否定できない随伴症状、または臨床検査値の異常変動を総括して安全度を次の4段階で評価した。

1 安全 (副作用・臨床検査値の異常変動なし)

2 ほぼ安全 (副作用あるいは臨床検査値の異常変動があったが、無処置で継続投与出来る程度)

3 安全性にやや問題あり (副作用あるいは臨床検査値の異常変動があり、他処置を加えて継続投与出来る程度)

4 安全でない (副作用あるいは臨床検査値の異常変動があり、投与を中止しなければならない程度)

iii) 有用性

臨床効果，概括安全度を勘案し，次の5段階で評価した。

1 極めて有用，2 有用，3 やや有用，4 有用とは思えない，5 好ましくない

2) 小委員会による効果判定

主治医により提出された調査票をもとに主治医判定の妥当性を検討し，さらに細菌学的検査成績から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5段階で評価した。

1 消失，2 一部消失，3 菌交代，4 不変，5 不明

ただし、投与終了時細菌学的検査を実施していない症例であっても次の症例は細菌学的効果を「消失」とした。

①最終全般改善度が「治癒」の症例

②第I群で膿疱が消失し，菌検査が実施出来なかった症例

③第III群で水疱，びらんがともに消失し，菌検査が実施出来なかった症例

④第VI群で膿苔付着，滲出液がともに消失し，菌検査が実施出来なかった症例

⑤第II，V群で排膿が消失し，菌検査が実施出来なかった症例

なお、急性爪囲炎，丹毒，蜂巣炎，リンパ管(節)炎など通常排膿がみられない疾患では，投与後菌陰性および全般改善度が治癒の場合以外は細菌学的効果を不明とした。

11. 解析対象例の検討

Table 1. Evaluation items by observation day
Group I ~ IV, Group VI

Item \ Evaluation day	First visit	Day 3 (day 2-4)	Day 5 (day 5,6)	Day 7 (day 7,8)
Severity	○			
Disease state at first visit	○			
Confirmation of drug taking		○	○	○
Subjective and objective symptoms	○	○	○	○
Overall clinical evaluation		○	○	○
Side effects	○	○	○	○
Laboratory examination	○ (-7~0 day before treatment)	○ after end of treatment (0~7days after end of treatment)		
Bacteriological examination	○	○ after end of treatment (-1~3days after end of treatment)		

Group V

Item \ Evaluation day	First visit	Day 3 (day 2-4)	Day 5 (day 5,6)	Day 7 (day 7,8)	Day 10 (day 9-12)
Severity	○				
Disease state at first visit	○				
Confirmation of drug taking		○	○	○	○
Subjective and objective symptoms	○	○	○	○	○
Overall clinical evaluation		○	○	○	○
Side effects	○	○	○	○	○
Laboratory examination	○ (-7~0 day before treatment)	○ after end of treatment (0~7days after end of treatment)			
Bacteriological examination	○	○ after end of treatment (-1~3days after end of treatment)			

試験終了後 key code 開封前に個々の症例についてコントローラーと小委員会で協議し、解析対象例を決定した。なお、投与前後に臨床検査が実施されていない症例の概括安全度および有用性は副作用がない限り不採用とした。

12. 小委員会

朝田康夫，荒田次郎，石橋康正，高橋 久が担当し、key code 開封前にコントローラーと協議のうえ全症例の検討を行った。

13. コントローラー

佐久間 昭が担当し、試験薬剤の含有量の正確性、両

薬剤の外観上の識別不能性、投薬順序の無作為割付け、key code の保管ならびに開封、解析対象例の決定、開封後のデータ不変更など公平性の保証にあたった。

14. 解析

疾患群別に割付けをしているのでまず疾患群別に解析した。ついで、群を併合して全体での解析が可能か否かを検討した後、併合が可能であれば全体での解析を主解析とすることとした。解析計画については key code 開封前にコントローラーと小委員会の間で協議し決定した。解析はデータの性質、尺度に応じて Wilcoxon 2 標本検定 (Mann-Whitney U 検定)，分割表 χ^2 検定，Fisher の直

接確率計算法を用い、群の併合の可否は Breslow-Day 検定を用いて検討した。臨床効果は「有効」以上、概括安全度は「安全」、有用性は「有用」以上、全般改善度は「改善」以上、細菌学的効果は「消失+菌交代」で区切って算出し、2薬剤群間の差 (CFDN群-CCL 群) の信頼区間を求めた。経時データである評価日別全般改善度、評価日別自他覚症状については、最も効果判定に適していると考えられる時期として、全般改善度は3日目 (第V群は7日目)、自他覚症状は開始日および3日目 (第V

群は7日目) のみに検定を行った。開始日の自他覚症状の重症度の偏りの補正には層別 Wilcoxon 2 標本検定を用いた。検定は両側5%水準とし、推定は両側95%信頼区間を用いた。ここで95%信頼区間が0を含まなければ事実上5%水準で群間に有意差があるということになる。なお、1薬剤群5例未満の項目では検定および百分率の表示は省略した。

II. 結 果

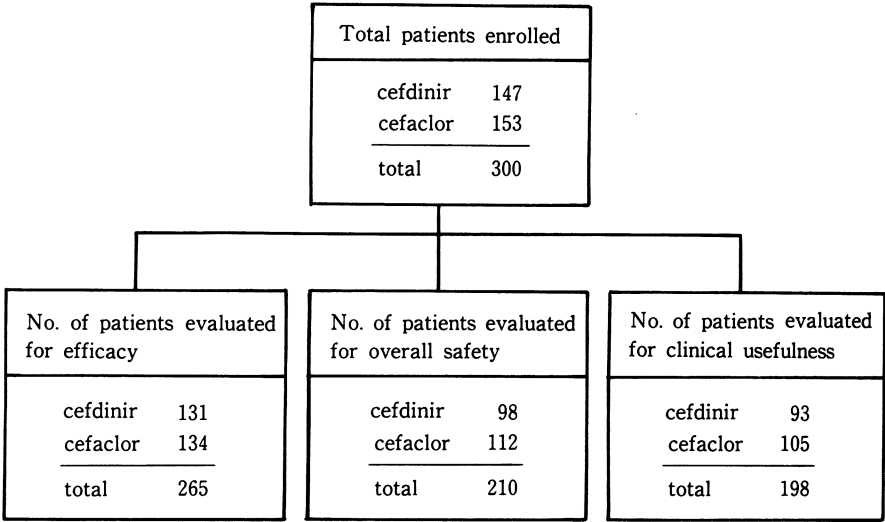


Fig. 3. Breakdown of patients by evaluation.

Table 2. Patients excluded from evaluation of efficacy, overall safety and clinical usefulness

Reason	Efficacy		Overall safety		Clinical usefulness	
	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor
Diseases not involved in protocol	3	1			3	1
Infection by fungus	1				1	
Infection by NF-GNR ¹⁾		1				1
Overlapping use of drugs		1		1		1
Concurrent use of other antibiotics	1				1	
Additional use of steroids		1				1
No revisit to hospital	6	7	2	5	6	7
Delayed visit to hospital	2	1			2	1
Period of treatment ²⁾ (less than 3days)	2	3	3	2	2	3
Therapeutic noncompliance		1				1
Protocol deviation(observation day)	1	3			1	3
No laboratory data available			44	33	38	29
Total	16	19	49	41	54	48

1) NF-GNR : glucose non fermenting Gram-negative rods
2) Cured cases were not excluded

1. 症例の内訳

Fig. 3に症例の内訳を示した。総症例数300例（CFDN群147例，CCL群153例）のうち，臨床効果，細菌学的効果などの有効性解析対象例は265例（CFDN群131例，CCL群134例），概括安全度解析対象例は210例（CFDN群

98例，CCL群112例），有用性解析対象例は198例（CFDN群93例，CCL群105例）であった。

解析対象外例の内訳を Table 2 に示した。

2. 背景因子

1) 患者の背景因子

Table 3. General characteristics of patients

		Cefdinir	Cefaclor	Statistical test
		131	134	
Sex	male	74	76	NS
	female	57	58	
Age	15~19 (yrs)	9	13	NS
	20~29	41	38	
	30~39	26	27	
	40~49	19	16	
	50~59	10	16	
	60~69	17	11	
	70~82	9	13	
In/out patient	inpatient	2	3	NS
	outpatient	129	130	
	in → out	0	1	
Severity	severe	8	13	NS
	moderate	89	92	
	mild	34	29	
Days after onset	within 3 days	60	61	NS
	4~7 days	44	38	
	~2 weeks	13	13	
	~1 month	8	11	
	~6 months	6	10	
	6 months~	0	1	
Disease group	I	20	30	NS
	II	31	33	
	III	9	4	
	IV	19	19	
	V	34	32	
	VI	18	16	
Complication	no	91	82	NS
	yes	40	52	
Concurrent drug	no	131	130	NS
	yes	0	4	
Surgical intervention	no	96	95	NS
	yes	35	39	
Disease state at first visit	remarkably aggravating	12	16	NS
	aggravating	108	109	
	stationary	11	9	
Antibiotics prior to test drug administration	no	128	123	NS
	yes	1	8	
	unknown	2	3	
Duration of test drug administration	3days	7	9	NS
	4~7days	103	106	
	8~10days	21	19	
Location of lesion	head・face	31	27	NS
	neck	10	9	
	trunk	37	42	
	hand	10	7	
	foot	20	21	
	arm	5	9	
	leg	18	19	

性、年齢、入院・外来、重症度、罹病期間、疾患群、合併症の有無、併用薬剤の有無、外科的処置の有無、治療開始時病勢、抗生物質の前投薬の有無、服薬期間、および病巣部位につき偏りを検討した。Table 3 に示したように患者の背景因子には有意の偏りは認められなかった。

2) 疾患分布

各疾患群中の疾患分布を Table 4 に示した。両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

3) 分離菌

分離菌を Table 5 に示した。菌種およびその分離頻度において両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。CFDN群で68.7% (90/131)、CCL群で68.7% (92/134) に菌が検出されたが、そのうち *S.aureus* が検出されたのはそれぞれ44.4% (40/90)、55.4% (51/92)、coagulase negative staphylococci (CNS) が検出されたのは37.8% (34/90)、34.8% (32/92) であった。

3. 臨床効果

1) 疾患群別臨床効果

層別割付けした疾患群別の臨床効果を Table 6 に示した。第 I 群の有効率はCFDN群85.0%、CCL群73.3%、第II群ではそれぞれ93.5%、78.8%、第III群で

はCFDN群100%、CCL群4例中3例が有効以上、第IV群ではそれぞれ100%、84.2%、第V群ではそれぞれ79.4%、78.1%、第VI群ではそれぞれ88.9%、81.3%であった。

第II群においてCFDN群が臨床効果の分布でCCL群に比し有意に優れていた (U検定: $P<0.05$)。その他の群では両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

疾患群を併合して全体での解析が可能か否かを Breslow-Day 検定により検討し、全体での解析が可能と判明した。臨床効果について層別の重み付け和の検定結果と単純和の検定結果がほとんど同じであったことから、以下では単純和での結果を示すこととした。

2) 臨床効果 (Table 7)

CFDN群131例中著効79例、有効38例、やや有効12例、無効2例で著効率60.3%、有効率89.3%、CCL群は134例中著効59例、有効46例、やや有効20例、無効9例で著効率44.0%、有効率78.4%であった。有効率の差の95%信頼区間は1.5~20.5%であり、CFDN群がCCL群に比し有意に優れていた。またU検定でも有意の差が認められた ($P<0.01$)。

4. 概括安全度 (Table 8)

CFDN群98例中安全81例、ほぼ安全14例、安全性にや

Table 4. Distribution of disease

Disease		Cefdinir	Cefaclor	Statistical test
Group I	folliculitis	18	29	NS
	sycosis vulgaris	2	1	
	Subtotal	20	30	
Group II	furuncle	18	17	NS
	furunculosis	2	2	
	carbuncle	2	2	
	suppurative paronychia	9	12	
	Subtotal	31	33	
Group III	impetigo contagiosa	9	4	NS
Group IV	erysipelas	2	3	
	cellulitis	8	8	
	lymphangitis • lymphadenitis	9	8	
	Subtotal	19	19	
Group V	subcutaneous abscess	7	4	NS
	hidradenitis suppurativa	3	3	
	infected atheroma	24	25	
	Subtotal	34	32	
Group VI	secondary infection	18	16	
Total		131	134	

Table 5. Distribution of organisms isolated before treatment

Organism		Cefdinir	Cefaclor	Statistical test
Monomicrobial infection	Gram-positive cocci (GPC)	69	74	NS ²⁾
	<i>S.aureus</i>	35	43	
	CNS ¹⁾	29	30	
	<i>S.pyogenes</i>	3	0	
	<i>E.faecalis</i>	2	0	
	<i>E.avium</i>	0	1	
	Gram-negative rods (GNR)	2	2	NS ³⁾
	<i>E.aerogenes</i>	1	0	
	<i>E.cloacae</i>	0	1	
	<i>S.marcescens</i>	1	0	
	<i>P.mirabilis</i>	0	1	
	Anaerobes	6	5	
	<i>Peptostreptococcus</i>	1	0	
	<i>P.magnus</i>	0	1	
	<i>P.asaccharolyticus</i>	1	0	
	<i>P.acnes</i>	4	3	
	Gram-negative rods	0	1	
Subtotal		77	81	NS ⁴⁾
Polymicrobial infection	<i>S.aureus</i> included (S)	5	8	NS ⁵⁾
	<i>S.aureus</i> + <i>S.pyogenes</i>	4	2	
	<i>S.aureus</i> + <i>S.agalactiae</i>		2	
	<i>S.aureus</i> + <i>S.sanguis</i>		1	
	<i>S.aureus</i> + <i>E.coli</i>	1		
	<i>S.aureus</i> + <i>E.agglomerans</i>		1	
	<i>S.aureus</i> + <i>S.marcescens</i>		1	
	<i>S.aureus</i> + <i>P.mirabilis</i>		1	
	CNS included (C)	5	2	
	CNS + <i>S.pyogenes</i>	1	1	
	CNS + <i>S.constellatus</i>	1		
	CNS + <i>K.pneumoniae</i>	1		
	CNS + <i>M.morganii</i>		1	
	CNS + <i>Peptostreptococcus</i>	1		
	CNS + <i>S.pyogenes</i> + <i>E.coli</i> + <i>C.diversus</i>	1		
	Others	3	1	
	<i>E.faecalis</i> + <i>K.pneumoniae</i>		1	
	<i>S.bovis</i> + <i>P.tetradus</i>	1		
	<i>Bacteroides</i> + <i>P.tetradus</i>	1		
	<i>C.freundii</i> + <i>K.pneumoniae</i> + <i>E.cloacae</i> + <i>H.alvei</i>	1		
Subtotal		13	11	
Total		90	92	

1) CNS : coagulase negative staphylococci

2) Distribution of organisms in monomicrobial infection

3) Distribution of GPC, GNR and anaerobes

4) Distribution of organisms in monomicrobial and polymicrobial infection

5) Distribution of S, C, and others

Table 6. Efficacy in each disease group

Disease group	Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy* rate (%)	95% CI (%)	U-test
			excellent	good	fair	poor			
I	cefdinir cefactor	20 30	8 15	9 7	3 4	0 4	85.0 73.3	-14.8 ~38.1	NS
II	cefdinir cefactor	31 33	22 13	7 13	1 6	1 1	93.5 78.8	-4.8 ~34.3	CFDN>CCL ($P_0=0.011$)
III	cefdinir cefactor	9 4	7 2	2 1	0 0	0 1	100.0 —	—	—
IV	cefdinir cefactor	19 19	14 10	5 6	0 3	0 0	100.0 84.2	-5.9 ~37.5	NS
V	cefdinir cefactor	34 32	15 12	12 13	6 4	1 3	79.4 78.1	-21.5 ~24.1	NS
VI	cefdinir cefactor	18 16	13 7	3 6	2 3	0 0	88.9 81.3	-22.3 ~37.6	NS

Breslow-Day test : NS

* : excellent+good/no. of patients, CI : confidence interval of difference (cefdinir-cefactor)

Table 7. Overall efficacy

Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy* rate (%)	95% CI (%)	U-test
		excellent	good	fair	poor			
Cefdinir	131	79	38	12	2	89.3	1.5 ~20.5	CFDN>CCL ($P_0=0.003$)
Cefactor	134	59	46	20	9	78.4		

* : excellent+good/no. of patients, CI : confidence interval of difference

や問題あり3例で安全率は82.7%, CCL群では112例中安全101例, ほぼ安全4例, 安全性にやや問題あり7例で安全率は90.2%であった。安全率の差の95%信頼区間は-17.8~2.7%であり, 両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

なお, 今回の概括安全度の解析では, 臨床検査未実施の症例は, 対象外としているが, これらの症例も解析に加えた成績を参考のため Table 8'に示した。安全率はCFDN群88.0%, CCL群92.4%で, 両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

5. 有用性 (Table 9)

CFDN群93例中, 極めて有用51例, 有用32例, やや有用8例, 有用でない2例で, 有用以上 (有用率) は89.2%, CCL群では105例中, 極めて有用42例, 有用33例, やや有用19例, 有用でない11例で有用率は71.4%で

あった。有用率の差の95%信頼区間は6.1~29.5%であり, CFDN群がCCL群に比し有意に優れており, またU検定でも有意の差が認められた ($P<0.01$)。

臨床検査未実施のため概括安全度が不採用となった症例は有用性の解析においても対象外となっているが, これら症例も解析に加えた場合の成績を参考のため Table 9'に示した。有用率はCFDN群88.5%, CCL群74.6%で臨床検査未実施例を不採用とした場合と同様の検定結果であった。

6. 疾患別臨床効果 (Table 10)

癌においてCFDN群が有意に優れていた。その他の疾患では両薬剤群間に有意差は認められなかった。

7. 分離菌別臨床効果 (Table 11)

菌検出例全例においてはCFDN群がCCL群に比し有意に優れていた。

Table 8. Overall safety

Drug	No.of patients	Overall safety				95% CI (%)	U-test
		safe (safety rate*%)	almost safe	safety slightly suspicious	not safe		
Cefdinir	98	81 (82.7)	14	3	0	-17.8 ~2.7	NS
			(17.3)				
Cefaclor	112	101 (90.2)	4	7	0		
			(9.8)				

Table 8'. Overall safety
(including patients excluded due to absence of laboratory data)

Drug	No.of patients	Overall safety				95% CI (%)	U-test
		safe (safety rate*%)	almost safe	safety slightly suspicious	not safe		
Cefdinir	142	125 (88.0)	14	3	0	-11.9 ~3.2	NS
			(12.0)				
Cefaclor	145	134 (92.4)	4	7	0		
			(7.6)				

* : safe/no. of patients, CI : confidence interval of difference

Table 9. Clinical usefulness

Drug	No. of patients	Clinical usefulness					≥+ (%)	95% CI (%)	U-test
		##	+	+	-	×			
Cefdinir	93	51	32	8	2	0	89.2	6.1 ~29.5	CFDN > CCL (P ₀ = 0.004)
Cefaclor	105	42	33	19	11	0	71.4		

Table 9' Clinical usefulness
(including patients excluded due to absence of laboratory data)

Drug	No. of patients	Clinical usefulness					≥+ (%)	95% CI (%)	U-test
		##	+	+	-	×			
Cefdinir	131	71	45	12	3	0	88.5	4.0 ~23.8	CFDN > CCL (P ₀ = 0.004)
Cefaclor	134	54	46	23	11	0	74.6		

: remarkably useful, + : useful, + : slightly useful, - : not useful,
× : undesirable, CI : confidence interval of difference

S.aureus 単独感染例における有効率はCFDN 群 97.1%, CCL 群79.1%と有意に優れ, また CNS 検出例における臨床効果の分布でも CFDN 群が有意に優れていた。

8. 疾患群別評価日別全般改善度 (Table 12)

第VI群の3日目全般改善度においてCFDN群が有意に優れていたが, 他の疾患群においては両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

9. 疾患群別自他覚症状の経過 (Table 13~18)

1) 第I群 (Table 13)

発赤, 丘疹, 膿疱の程度の分布は, 投与前, 評価日3日目とも両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

2) 第II群 (Table 14)

投与前硬結の程度の分布が CCL 群において重症方向

に有意に偏っていたが, その他の症状では有意の差は認められなかった。

投与前の硬結において有意差が認められたため第II群の臨床効果を層別 Wilcoxon 2 標本検定により補正を施したが, CFDN 群が CCL 群に比し有意に優れるという結果は変わらなかった。

3) 第III群 (Table 15)

症例数は少なかったため検定は実施しなかった。

4) 第IV群 (Table 16)

各症状の程度の分布は投与前, 評価日3日目とも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5) 第V群 (Table 17)

投与前各症状の程度の分布において両薬剤群間に有意差は認められなかった。評価日7日目では排膿の程度に

Table 10. Efficacy in each disease

Disease		Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy* rate (%)	95% CI (%)	U-test
				excellent	good	fair	poor			
I	folliculitis	cefdinir	18	6	9	3	0	83.3	-20.3 ~35.2	NS
		cefaclor	29	15	7	4	3	75.9		
	sycosis	cefdinir	2	2	0	0	0	—	—	—
	vulgaris	cefaclor	1	0	0	0	1	—		
II	furuncle	cefdinir	18	15	3	0	0	100.0	-2.4 ~49.4	CFDN>CCL ($P_0=0.007$)
		cefaclor	17	7	6	4	0	76.5		
	furunculosis	cefdinir	2	1	0	1	0	—	—	—
		cefaclor	2	0	2	0	0	—		
	carbuncle	cefdinir	2	1	1	0	0	—	—	—
		cefaclor	2	1	0	1	0	—		
	suppurative paronychia	cefdinir	9	5	3	0	1	88.9	-33.6 ~44.7	NS
		cefaclor	12	5	5	1	1	83.3		
III	impetigo contagiosa	cefdinir	9	7	2	0	0	100.0	—	—
		cefaclor	4	2	1	0	1	—		
IV	erysipelas	cefdinir	2	2	0	0	0	—	—	—
		cefaclor	3	1	1	1	0	—		
	cellulitis	cefdinir	8	5	3	0	0	100.0	-17.5 ~67.5	NS
		cefaclor	8	3	3	2	0	75.0		
	lymphangitis* lymphadenitis	cefdinir	9	7	2	0	0	100.0	-11.8 ~11.8	NS
		cefaclor	8	6	2	0	0	100.0		
V	subcutaneous abscess	cefdinir	7	2	4	1	0	85.7	—	—
		cefaclor	4	1	1	2	0	—		
	hidradenitis	cefdinir	3	2	1	0	0	—	—	—
	suppurativa	cefaclor	3	1	2	0	0	—		
	infected atheroma	cefdinir	24	11	7	5	1	75.0	-32.5 ~22.5	NS
		cefaclor	25	10	10	2	3	80.0		
VI	secondary infection	cefdinir	18	13	3	2	0	88.9	-22.3 ~37.6	NS
		cefaclor	16	7	6	3	0	81.3		

* : excellent+good/no. of patients, CI : confidence interval of difference

Table 11. Efficacy in each organism

Organism		Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy* rate (%)	95% CI (%)	U-test
				excellent	good	fair	poor			
Total		cefdinir	90	53	32	5	0	94.4	8.3	CFDN (P ₀ =0.007)
		cefaclor	92	42	27	15	8	75.0	~30.6	
Mono- microbial infection	<i>S.aureus</i>	cefdinir	35	20	14	1	0	97.1	2.1	NS
		cefaclor	43	20	14	6	3	79.1	~34.0	
	CNS	cefdinir	29	22	4	3	0	89.7	-6.4	CFDN>CCL (P ₀ =0.010)
		cefaclor	30	13	9	4	4	73.3	~39.0	
	others	cefdinir	13	3	10	0	0	100.0	5.3	NS
		cefaclor	8	2	2	4	0	50.0	~94.7	
Polymicrobial infection		cefdinir	13	8	4	1	0	92.3	-24.9	NS
		cefaclor	11	7	2	1	1	81.8	~45.9	

CNS : coagulase negative staphylococci, * : excellent+good/no. of patients,
CI : confidence interval of difference

Table 12-1. General improvement rate in each disease group

Disease group	Evaluation day	Drug	No. of patients	General improvement rate						##+## (%)	≥+ (%)	× (%)	95% CI (%)	U-test
				##	##	++	+	0	×					
I	3	cefdinir cefaclor	15 20	1 3	3 7	5 6	5 2	1 1	0	26.7 50.0	60.0 80.0	0.0 5.0	-56.2 ~16.2	NS
	5	cefdinir cefaclor	10 15	5 5	1 3	2 4	2 2	0 0	0	60.0 53.3	80.0 80.0	0.0 6.7	-40.3 ~40.3	
	7	cefdinir cefaclor	20 26	8 12	6 6	4 2	2 3	0 1	0	70.0 69.2	90.0 76.9	0.0 7.7	-12.2 ~38.4	
	final	cefdinir cefaclor	20 30	8 12	6 7	4 3	2 4	0 2	0	70.0 63.3	90.0 73.3	0.0 6.7	- 8.1 ~41.4	
II	3	cefdinir cefaclor	18 23	4 4	5 3	5 10	3 4	0 2	1	50.0 30.4	77.8 73.9	5.6 0.0	-27.4 ~35.1	NS
	5	cefdinir cefaclor	16 10	12 6	4 2	0 0	0 2	0 0	0	100.0 80.0	100.0 80.0	0.0 0.0	-12.9 ~52.9	
	7	cefdinir cefaclor	29 28	20 10	5 6	2 10	1 1	0 1	1	86.2 57.1	93.1 92.9	3.4 0.0	-16.5 ~17.0	
	final	cefdinir cefaclor	31 33	21 11	6 9	2 11	1 1	0 1	1	87.1 60.6	93.5 93.9	3.2 0.0	-15.4 ~14.6	

Table 12-2. General improvement rate in each disease group

Disease group	Evaluation day	Drug	No. of patients	General improvement rate						III+II (%)	≥II (%)	× (%)	95% CI (%)	U-test
				III	II	+	+	0	×					
III	3	cefdinir cefactor	6 3	0 1	4 1	1 0	0 1	1 0	0 0	66.7 —	83.3 —	0.0 —	—	—
	5	cefdinir cefactor	3 2	0 1	2 0	0 0	1 0	0 0	0 1	— —	— —	— —	—	
	7	cefdinir cefactor	7 4	6 3	1 0	0 0	0 0	0 0	0 1	100.0 —	100.0 —	0.0 —	—	
	final	cefdinir cefactor	9 4	7 3	2 0	0 0	0 0	0 0	0 1	100.0 —	100.0 —	0.0 —	—	
IV	3	cefdinir cefactor	12 15	1 1	8 4	1 6	2 3	0 1	0 0	75.0 33.3	83.3 73.3	0.0 0.0	—28.3 ~48.3	NS
	5	cefdinir cefactor	8 8	4 3	3 2	1 2	0 1	0 0	0 0	87.5 62.5	100.0 87.5	0.0 0.0	—22.9 ~47.9	
	7	cefdinir cefactor	18 19	11 10	5 4	2 5	0 0	0 0	0 0	88.9 73.7	100.0 100.0	0.0 0.0	— 5.4 ~5.4	
	final	cefdinir cefactor	19 19	12 10	5 4	2 5	0 0	0 0	0 0	89.5 73.7	100.0 100.0	0.0 0.0	— 5.3 ~5.3	
V	3	cefdinir cefactor	28 22	1 1	6 5	10 8	8 7	2 1	1 0	25.0 27.3	60.7 63.6	3.6 0.0	—34.0 ~28.2	
	5	cefdinir cefactor	13 12	2 3	7 5	3 2	1 1	0 1	0 0	69.2 66.7	92.3 83.3	0.0 0.0	—24.6 ~42.6	
	7	cefdinir cefactor	24 25	8 7	6 10	7 5	2 0	1 2	0 1	58.3 68.0	87.5 88.0	0.0 4.0	—23.0 ~22.0	NS
	10	cefdinir cefactor	28 29	12 11	9 10	4 4	2 1	0 2	1 1	75.0 72.4	89.3 86.2	3.6 3.4	—17.4 ~23.6	
	final	cefdinir cefactor	34 32	12 12	15 11	4 5	2 1	0 2	1 1	79.4 71.9	91.2 87.5	2.9 3.1	—14.3 ~21.6	
VI	3	cefdinir cefactor	12 8	5 0	3 2	3 4	1 2	0 0	0 0	66.7 25.0	91.7 75.0	0.0 0.0	—27.6 ~60.9	CFDN>CCL (P ₀ =0.037)
	5	cefdinir cefactor	12 9	6 2	6 3	0 3	0 3	0 1	0 0	100.0 55.6	100.0 88.9	0.0 0.0	—19.1 ~41.4	
	7	cefdinir cefactor	18 14	12 6	4 5	1 3	1 0	0 0	0 0	88.9 78.6	94.4 100.0	0.0 0.0	—22.5 ~11.4	
	final	cefdinir cefactor	18 16	12 6	4 5	1 5	1 0	0 0	0 0	88.9 68.8	94.4 100.0	0.0 0.0	—22.0 ~10.9	

III : cured, II : remarkably improved, + : moderately improved, + : slightly improved,
0 : unchanged, × : aggravated, CI : confidence interval of difference

有意差が認められ、CFDN群が優れていた。

6) 第VI群 (Table 18)

投与前各症状の程度の分布において両薬剤群間に有意の差は認められなかった。評価日3日目で滲出液の程度に有意差が認められCFDN群が優れていた。

10. 分離菌に対するCFDNおよびCCLの最小発育阻止濃度 (MIC) の分布 (Fig. 4~6)

全分離菌 (Fig. 4), *S.aureus* (Fig. 5), CNS (Fig. 6) のいずれに対してもCFDN, CCLのMIC (接種菌量10⁶ cells/ml) 分布で両薬剤群間に有意の偏りは認められなかった。全分離菌205株に対するCFDNのMICは>100 μg/mlの1株を除き≤0.025~12.5 μg/mlに分布し、そのピークが≤0.025でMIC₅₀およびMIC₈₀はそれぞれ0.05 μg/ml, 0.2 μg/mlであった。CCLのMICは>100 μg/mlの5株を除き≤0.025~50 μg/mlに分布し、そのピークは0.78 μg/mlでMIC₅₀およびMIC₈₀はそれぞれ0.78 μg/ml, 1.56 μg/mlであった。

S.aureus 87株に対するCFDNのMICは0.05 μg/mlにピークを有し、MIC₅₀およびMIC₈₀はそれぞれ0.05 μg/ml, 0.1 μg/ml, CCLのMICは0.78 μg/mlにピークを有し、MIC₅₀およびMIC₈₀はそれぞれ0.78 μg/ml, 1.56 μg/mlであり、CFDNが3~4管優れたMICを示した。

また *S.aureus* に対する methicillin (DMPPC) のMICが12.5 μg/ml以上のMRSAは4株 (4.6%) に認められた。

CNS 65株では両薬剤ともMICは *S.aureus* に比しやや良かったが、やはりCFDNがCCLに比し3~4管優れたMICを示した。

11. 細菌学的効果 (Table 19)

細菌学的効果はCFDN群86例中消失75例, 菌交代3例, 一部消失1例, 不変7例, CCL群79例中消失61例, 菌交代5例, 一部消失2例, 不変11例で菌消失率はそれぞれ90.7%, 83.5%であり有意差は認められなかった。複数菌感染例を含め主要菌種の株別菌消失率は *S.aureus* ではCFDN群94.7% (36/38), CCL群83.7% (36/43), CNSではそれぞれ81.3% (26/32), 85.7% (24/28)であったがともに有意差は認められなかった。

12. 副作用 (Table 20)

副作用の発現頻度はCFDN群で6.3% (9/142), CCL群で2.8% (4/145)であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。副作用の種類はTable 20に示したように消化器症状が主なものであり、その他両薬剤群で各1例に蕁麻疹がみられた。投与中止例はCFDN群1例, CCL群3例であったが、ともに副作用の程度は軽症ないし中

Table 13. Time course of each symptom in group I

		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7	
		cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor
Redness	③								
	3	6	12		1		1		1
	2	12	13	7	8		2		5
	1		4	6	7	6	7	14	9
	0	2	1	2	4	4	5	6	11
	U-test	NS		NS					
Papules	③								
	3	5	11		1		1		1
	2	11	14	6	5		2	1	3
	1		5	6	10	5	5	9	6
	0	4		3	4	5	7	10	16
	U-test	NS		NS					
Pustules	③								
	3	7	8						1
	2	6	10	3	2		2		4
	1	6	11	5	4	2	1	2	1
	0	1	1	7	14	8	12	18	20
	U-test	NS		NS					

③: aggravated from severe, 3: severe, 2: moderate, 1: mild

Table 14. Time course of each symptom in group II

		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7	
		cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor
Redness	③								
	3	16	20	3	4			1	1
	2	13	13	4	9		2		4
	1	2		7	6	7	2	13	11
	0			4	4	9	6	15	12
U-test		NS		NS					
Swelling	③								
	3	11	16	1	1			1	1
	2	16	14	4	10			1	3
	1	4	3	8	8	2	2	6	10
	0			5	4	14	8	21	14
U-test		NS		NS					
Spontaneous pain	③								
	3	5	9		1			1	
	2	8	13	2	5		2		1
	1	14	7	4	4			2	3
	0	4	4	12	13	16	8	26	24
U-test		NS		NS					
Tenderness	③								
	3	11	19		1		1	1	
	2	17	12	5	10		1	1	2
	1	2	2	5	5	2		4	11
	0	1		8	7	14	8	23	15
U-test		NS		NS					
Induration	③								
	3	3	12	1					
	2	13	12	1	7			2	2
	1	10	4	9	10	4	3	7	12
	0	5	5	7	6	12	7	20	14
U-test		P<0.05 (P ₀ =0.032)		NS					
Pus	③								
	3	2	4	1	1				1
	2	12	6	2	3			1	1
	1	8	12	1	4	1	1	2	4
	0	9	11	14	15	15	9	26	22
U-test		NS		NS					

③ : aggravated from severe, 3 : severe, 2 : moderate, 1 : mild

Table 15. Time course of each symptom in group III

		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7	
		cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor
Redness	③								
	3	4	1	2		1	1	1	1
	2	4	2	1	1				
	1	1		3	1	2		1	
	0		1		1		1	5	3
	U-test	—		—					
Blister	③								
	3	1	1	1					
	2	3				1			
	1	4	2						
	0	1	1	5	3	2	2	7	4
	U-test	—		—					
Erosion	③								
	3	5	1	1			1		1
	2	1	2		1	1			
	1	3	1	3		1			
	0			2	2	1	1	7	3
	U-test	—		—					
New lesions	③								
	3	2	2				1		1
	2	1							
	1	3	2		1				
	0	3		6	2	3	1	7	3
	U-test	—		—					

③ : aggravated from severe, 3 : severe, 2 : moderate, 1 : mild

Table 16. Time course of each symptom in group IV

		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7	
		cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor
Redness	③								
	3	11	12	1	2		1		
	2	6	3	3	4	1	1		4
	1		1	6	4	2	3	6	2
	0	2	3	2	5	5	3	12	13
	U-test	NS		NS					
Swelling	③								
	3	11	11		1		1		
	2	6	7	4	5	1	1		3
	1	2	1	5	6	2	3	4	7
	0			3	3	5	3	14	9
	U-test	NS		NS					
Spontaneous pain	③								
	3	5	5		1				
	2	4	4	1	3	1	2		2
	1	7	7	2	3		1	1	1
	0	3	3	9	8	7	5	17	16
	U-test	NS		NS					
Tenderness	③								
	3	10	8		2				
	2	6	7	1	1	1	2		2
	1	2	4	3	7	2	2	1	4
	0	1		8	5	5	4	17	13
	U-test	NS		NS					
Induration	③								
	3	6	6		1		1		
	2	6	7	1	4	1	1		3
	1	3	3	4	6	3	3	4	6
	0	4	3	7	4	4	3	14	10
	U-test	NS		NS					

③ : aggravated from severe, 3 : severe, 2 : moderate, 1 : mild

Table 17. Time course of each symptom in group V

		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7		Day 10	
		cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor
Redness	③										
	3	14	16	4	5	1	1	1		1	1
	2	17	13	8	7	1	3	4	6	2	5
	1	3	2	13	7	6	4	10	8	9	11
	0		1	3	3	5	4	9	11	16	12
U-test		NS						NS			
Swelling	③										
	3	17	15	4	4	1	2	2	1	1	4
	2	12	14	7	4			3	5	1	3
	1	4	2	15	11	7	5	5	8	10	7
	0	1	1	2	3	5	5	14	11	16	15
U-test		NS						NS			
Sponta- neous pain	③										
	3	7	9	1							
	2	11	10	3	2		1	2	2		3
	1	11	7	10	7	1	2	3	4	1	1
	0	5	6	14	13	12	9	19	19	27	25
U-test		NS						NS			
Tender- ness	③										
	3	13	15	2	1		1		1		1
	2	17	15	5	5			5	2	2	3
	1	4	1	11	10	4	4	5	9	3	5
	0		1	10	6	9	7	14	13	23	20
U-test		NS						NS			
Induration	③										
	3	11	8	1	3		1		2		1
	2	16	16	11	6	2	3	7	3	1	5
	1	6	6	14	10	7	5	9	11	15	11
	0	1	2	2	3	4	3	8	9	12	12
U-test		NS						NS			
Pus	③										
	3	2	3	1	1					1	1
	2	4	7	1	2				3	2	2
	1	10	5	8	8	3	3		4	1	1
	0	18	17	18	11	10	9	24	18	24	25
U-test		NS						P<0.01 (P ₀ =0.006)			

③ : aggravated from severe, 3 : severe, 2 : moderate, 1 : mild

Table 18. Time course of each symptom in group VI

		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7	
		cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor	cefdinir	cefaclor
Redness	③								
	3	4	7						2
	2	10	7	2	2			1	1
	1	3	2	5	6	4	6	6	5
	0	1		5		8	3	11	6
U-test		NS		NS					
Swelling	③								
	3	3	6						2
	2	8	5	1	1			1	
	1	5	4	5	5	2	3	1	1
	0	2	1	6	2	10	6	16	11
U-test		NS		NS					
Spontaneous pain	③								
	3		3						
	2	6	3	1			1		
	1	8	4	2	1	2		1	
	0	4	6	9	7	10	8	17	14
U-test		NS		NS					
Tenderness	③								
	3	3	6	1					
	2	8	3				2	1	
	1	4	4	5	6	3	3	3	5
	0	3	3	6	2	9	4	14	9
U-test		NS		NS					
Purulent coating	③								
	3	3	4						
	2	6	2	1		1			1
	1	5	3	1	4		4	2	2
	0	4	7	10	4	11	5	16	11
U-test		NS		NS					
Exudate	③								
	3	5	4						
	2	2	6	1			1	1	
	1	8	4		6	1	4	1	4
	0	3	2	11	2	11	4	16	10
U-test		NS		P<0.01 (P ₀ =0.007)					

③ : aggravated from severe, 3 : severe, 2 : moderate, 1 : mild

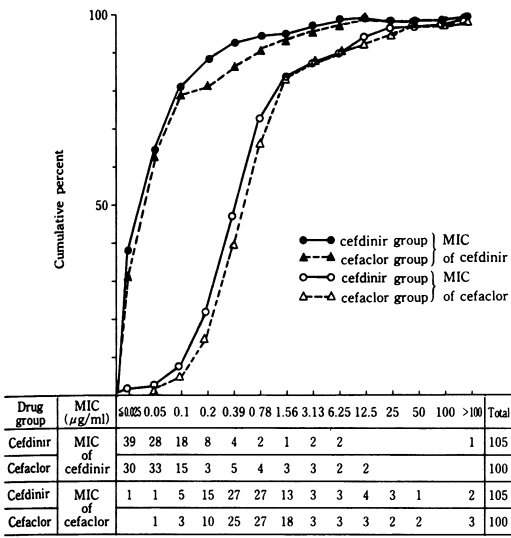


Fig. 4. Sensitivity distribution of all isolated organisms (10⁶ cells/ml).

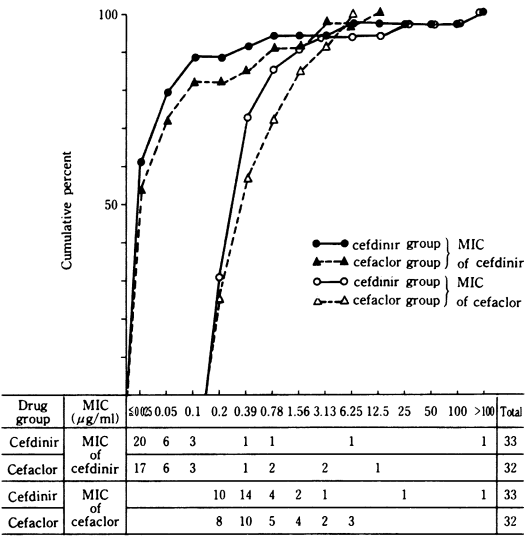


Fig. 6. Sensitivity distribution of coagulase negative staphylococci (10⁶ cells/ml).

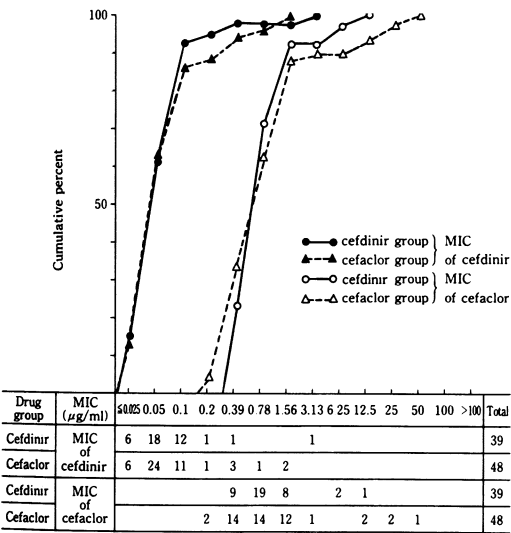


Fig. 5. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (10⁶ cells/ml).

等症であった。

13. 臨床検査値異常変動 (Table 21)

異常変動の発現例はCFDN群で8.4% (8/95), CCL群で7.2% (8/111)であったが、両群の発現頻度に有意の差はなく、また Table 21に示したように特に臨床問題となるものはなかった。

III. 考 察

CFDNは浅在性化膿性疾患に対する前期第II相試験および後期第II相用量検討試験³⁾の成績から同疾患に1日

300mg投与で有効性が示され安全性にも問題ないと考えられたので今回、有用性をより客観的に検討するため標準薬と二重盲検群間比較法により比較検討した。標準薬としては抗菌スペクトルが類似し皮膚科領域でも汎用されているCCL⁵⁾とし、その投与量は、用量検討試験同様通常量の1日750mgとした。

皮膚科領域の比較試験で従来よりよく用いられて来た浅在性化膿性疾患を6群に分類する方法により症例を層別に割り付けし評価した。まず疾患群別の臨床効果を検討し、疾患群の併合が可能である場合にはそれら疾患群を併合し評価することとした。

第I群は皮膚常在菌 *S.epidermidis*, *S.aureus*, *Propionibacterium acnes* などが起炎菌となる毛包内の炎症である毛包炎、尋常性毛瘡を対象とした。膿疱性痤瘡は細菌感染以外の要因が発症過程に大きな比重を占めていて薬効評価の面からは適当な疾患でないと考え対象疾患とはしなかった。第II群は *S.aureus* によるもので、皮膚科領域の代表的な疾患である癰、癰腫症、よう、および急性爪囲炎、第III群としては、*S.aureus* (一部 *S.pyogenes*) による表在性の感染症である伝染性膿痂疹を対象とし、膿痂疹性湿疹は今回の対象とはしなかった。第IV群は主として *S.aureus* もしくは *S.pyogenes* を起炎菌とする真皮および皮下組織の広範な感染である丹毒、蜂巣炎、リンパ管 (節) 炎である。第V群は皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤を対象とした。この場合 *S.epidermidis*, *S.aureus*, その他の菌が関与する。第VI群は創傷、熱傷などの皮膚損傷後に合併した急性の二次感染を対象としたが、この群の起炎菌は *S.aureus* をはじめ

Table 19. Bacteriological efficacy

Organism	Drug	No. of patients	Bacteriological efficacy				Eradication rate * (%)	95% CI (%)	U-test
			eradicated	replaced	partially eradicated	unchanged			
Total	cefdinir cefaclor	86	75	3	1	7	90.7	-4.3	NS
		79	61	5	2	11	83.5	~18.6	
Mono-microbial infection	<i>S.aureus</i>	cefdinir	33	30	1	0	93.9	-8.9	NS
		cefaclor	35	28	2	0	85.7	~25.3	
	CNS	cefdinir	27	23	0	0	85.2	-25.2	NS
		cefaclor	26	20	3	0	88.2	~18.7	
	Others	cefdinir	13	11	2	0	100.0	-15.9	NS
		cefaclor	7	5	0	0	71.4	~73.0	
Poly-microbial infection	<i>S.aureus</i> included	cefdinir	5	5	0	0	100.0	-21.3	NS
		cefaclor	8	6	0	1 ¹⁾	75.0	~71.3	
	CNS included	cefdinir	5	3	0	1 ²⁾	60.0	—	—
		cefaclor	2	1	0	1 ³⁾	—	—	
	Others	cefdinir	3	3	0	0	—	—	—
		cefaclor	1	1	0	0	—	—	

CNS : coagulase negative staphylococci, # : eradicated+replaced/no. of cases, C I : confidence interval of difference, ¹⁾: *S.aureus* unchanged, ²⁾³⁾: CNS unchanged

Table 20. Side effects

Drug	Total no. of patients evaluated	No. of patients with side effects	No. of patients withdrawn because of side effects	Patients with side effects						
				sex	age(yrs)	symptoms	severity	occurrence on day	relation to test drug	administration
Cefdinir	142	9 (6.3%*)	1	F	37	stomach discomfort	mild	1	possible	withdrawn
				F	35	stomach discomfort	moderate	3	possible	continued
				M	18	stomach discomfort	moderate	2	probable	continued
				M	45	stomach discomfort	mild	2	possible	continued
				F	48	abdominal pain* nausea* stomatitis*	moderate *mild	5	probable	continued
				M	31	feeling of heaviness in stomach	mild	1	possible	continued
				F	53	diarrhea	mild	0	possible	continued
				M	38	loose stool	mild	0	probable	continued
				F	16	urticaria	mild	2	possible	continued
Cefaclor	145	4 (2.8%*)	3	F	45	stomach discomfort* nausea	moderate	3	possible	withdrawn
				F	75	diarrhea	moderate	2	possible	withdrawn
				M	51	diarrhea	moderate	1	probable	continued
				F	46	urticaria	mild	2	possible	withdrawn

: incidence of side effects : NS, 95% confidence interval of difference: -1.9~9.1%

Table 21. Abnormal laboratory findings

	Cefdinir		Cefaclor	
Total no. of patients evaluated	95		111	
No of patients with abnormal laboratory findings	8 (8.4% [#])		8 (7.2% [#])	
Parameters [before → after]	RBC・Hb・Ht ↓ [307→276×10 ⁴ /mm ³]*→316 ・[10.4→9.5g/dl]*→10.0 ・[29.7→26.7%]*→30.0	1	RBC・Hb・Ht ↓ [419→382×10 ⁴ /mm ³]* ・[13.6→12.9g/dl]* ・[39.8→36.3%]*	1
	WBC ↓ [3800→2300/mm ³]*	1	RBC・Hb ↓ [416→342×10 ⁴ /mm ³]** ・[13.3→11.0g/dl]**	1
	GOT・GPT ↑ [30→42U]→20・[17→27U]**→16 [17→52U]・[25→56U]* [20→45U]・[22→74U]**	3	Eosino. ↑ [3→18%]*	1
	GPT・Al-P ↑ [61→97U]*・[255→358U]*	1	Neutro. ↓ [73→31%]*→60	1
	GPT ↑ [73→132U]*→81	1	PLT ↓ [22.3→10.8×10 ⁴ /mm ³]*	1
	T-Bil ↑ [0.8→1.3mg/dl]*	1	GOT・GPT ↑ [40→80U]*・[37→56U]* [40→64U]*・[35→78U]*	2
			GOT ↑ [18→28U]*→17	1

Relation to test drug : * possible, ** probable
[#]: incidence of abnormal laboratory findings: NS, 95% confidence interval of difference: -7.1~9.6%

グラム陰性桿菌まで広範におよぶ。

疾患群別臨床効果では、有意差が認められたのは第II群のみであった。Breslow-Day 検定により検討したところ、疾患群を併合して全体での解析が可能であるとの結果が得られたため、疾患群を併合した解析を主解析とした。

臨床効果はCFDN群においては著効79例、有効38例、やや有効12例、無効2例で、有効率89.3%で、CCL群は著効59例、有効46例、やや有効20例、無効9例で、有効率78.4%であり、CFDN群が有意に優れていた。特に第II群の癰に対する臨床効果が優れており、有効率はCFDN群100%、CCL群76.5%、U検定で有意差が認められた。癰は *S.aureus* による代表的な皮膚感染症である。本菌に対する抗菌力がほぼそのまま臨床に反映される疾患と考えられ、薬効をみるのに適した疾患といえる。なお、臨床用量検討試験の成績³⁾でもCFDN1日300mg群の癰に対する有効率は、100% (15/15)、CCL群では84.2% (16/19) であって、今回の試験とほぼ同等の成績となっており再現性のある成績である。臨床用量検討試験は第II、IV群を対象に実施しており、*S.aureus* の細菌

学的効果および *S.aureus* による浅在性化膿性疾患の治療効果にCFDNの特徴があると推定されていた。今回、分離菌別臨床効果は *S.aureus* 単独感染例における有効率がCFDN群97.1%、CCL群79.1%とCFDN群が有意に優れており、またCNSによる単独感染例でも有効率はCFDN群89.7%、CCL群73.3%でU検定でCFDN群が有意に優れていて、この推定を裏づける結果となった。

今回の比較試験で用量検討試験の成績を反映した結果が得られたのはこの疾患群の起炎菌の大部分をブドウ球菌が占め、なおかつ重症度もほぼ一定であり対象疾患の条件が揃えられているためと考えられる。浅在性化膿性疾患、特に第II、IV群は *S.aureus* をはじめとするグラム陽性球菌に対して有効な抗生物質の用量検討試験に適した疾患群であると思われた。

しかし、菌消失率をみると *S.aureus* ではCFDN群、94.7%、CCL群83.7%、CNSではCFDN群、81.3%、CCL群85.7%であり、有意差は認められなかった。*S.aureus* 感染症では完全に治癒するまではなかなか菌が消失しない。また、CNSは皮膚常在菌であるから、起炎菌としてのCNSとの区別が困難でもある。

なお今回検出された *S. aureus* に対して DMPPC の MIC が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の MRSA は 4 株 (4.6%) のみで、用量検討試験と同様、その頻度は低かった。皮膚科領域でも MRSA の増加は著しい⁹⁾が、なお、病院別、地域別の偏りがあるのかも知れない。

概括安全度の比較では両薬剤群間に有意差は認められなかった。副作用の発現率はCFDN群6.3%, CCL群2.8%とややCFDN群で高かったが、両薬剤群間に有意の差は認められず、また投与中止例はCFDN群1例、CCL群3例にみられたが、臨床上特に問題となるものはなかった。

有用性では、臨床効果でCFDN群が有意に優れていた成績を反映し、CFDN群89.2%, CCL群71.4%の有用率とCFDN群が有意に優れていた。

最近、皮膚科で浅在性化膿性疾患第I～VI群を対象とし実施された比較試験(投与期間は14日)におけるCCLの有用率は78.7% (96/122)⁷⁾, 77.9% (88/113)⁸⁾であり、従来の比較試験同様臨床検査未実施例も採用とした場合の本試験でのCCL群の有用率74.6% (100/134)は従来の成績と類似したものであった。

以上の成績からCFDNの浅在性化膿性疾患に対する有用性はCCLと少なくとも同等以上であると考えられた。

文 献

- 1) 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK482, 高知, 1988
- 2) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, KUWAHARA S: *In vitro* antibacterial activity of FK482, A new orally active cephalosporin, J. Antibiotics 41 1873~1887, 1988
- 3) 荒田次郎, 他 (15施設): 浅在性化膿性疾患に対する Cefdinir の臨床用量検討試験. Chemotherapy 37 (S-2): 996~1015, 1989
- 4) 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
- 5) 第25回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. セファクロル, 東京, 1978
- 6) 池田政身, 山本康生, 玉木宏幸, 荒田次郎: 皮膚科領域における黄色ブドウ球菌の性状と薬剤感受性. Chemotherapy 37: 263~270, 1989
- 7) 藤田恵一, 他 (17施設): 浅在性化膿性疾患に対する DL-8280 と cefaclor との二重盲検比較臨床試験成績. 感染症学雑誌 58: 793~819, 1984
- 8) 久木田 淳, 他 (16施設): 浅在性化膿性疾患に対する cefuroxime axetil と cefaclor の二重盲検比較検討. Chemotherapy 35: 313~346, 1987

A DOUBLE BLIND COMPARATIVE STUDY OF CEFDINIR AND CEFACLOX IN SKIN AND SKIN STRUCTURE INFECTIONS

JIRÔ ARATA, HIROKO KANZAKI and AKIKO KANAMOTO

Department of Dermatology, Okayama University Medical School
2-5-1 Shikada-cho, Okayama 700, Japan

AKIRA OKAWARA NAOKO KATO and MASANOBU KUMAKIRI

Department of Dermatology, School of Medicine, Hokkaido University

TADAMICHI SHIMIZU

Department of Dermatology, Tomakomai Ozi Sogo Hospital

YASUMASA ISHIBASHI, TOSHITATSU NOGITA and KEN IOZUMI

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

SHOTARO HARADA, HIROSHI NAKANISHI, YOON SUK HYANG

HITOSHI OKOUCHI and SHIZUKO TAKANO

Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

KUNIAKI OHARA and TAKASHI OTA

Department of Dermatology, Toranomon Hospital

TAKAKO SHISHIBA

Department of Dermatology, Kosei Hospital

YASUO NAKABAYASHI, KANAKO KIKUCHI and AKIRA UDAGAWA

Department of Dermatology, Mitsui Memorial Hospital

TAKANORI TOMIZAWA, KOTARO TSUKAMOTO and KOJI YAMADA

Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

HISASHI TAKAHASHI, SHINTARO HANAWA and HIDETO TAKAHAMA

Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

MASANORI TAKESHIMA and TOSHIHIKO ABE

Department of Dermatology, Ogawa Red Cross Hospital

ATSUSHI KUKITA and SEITARO HIRUMA

Department of Dermatology, National Defence Medical College

SHOICHI NISHIWAKI, OSAMU URUSHIBATA and YOSHITAKA MATSUOKA

Department of Dermatology, Ohashi Hospital, Toho University
School of Medicine

MUNEKAZU NISHIWAKI, OSAMU URUSHIHATA and YOSHITAKA MATSUOKA

Department of Dermatology, Ohashi Hospital, Toho University

YASUO ASADA and ICHIRO KUROKAWA

Department of Dermatology, Kansai Medical University

MINORU HAYAKAWA, MIZUYO HAYASHI and HANAKO YOSHINAGA

Department of Dermatology, Osaka Red Cross Hospital

TOSHIAKI HIGASHIDA and NORIKO MAEKAWA
Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital

TAMIYO AKAEDA
Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

SHIGEO UMEMURA
Department of Dermatology, Okayama City Hospital

KAORU MIYOSHI, AKIHIRO NAKATSUKASA, YOJI TAKEI and HIROAKI MATSUI
Department of Dermatology, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

TAKASHI NAKAKITA
Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

YASUO YAMAMOTO, MASAMI IKEDA and HIROYUKI TAMAKI
Department of Dermatology, School of Medicine, Kochi Medical School

YOSHIAKI HORI, TADAHIKO MATSUMOTO and SHONOSUKE NAGAE
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

AKIRA SAKUMA
Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University

KOICHI DEGUCHI
Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

We performed a multicenter double-blind clinical trial on cefdinir (CFDN), a new oral cephem antibiotic, versus cefaclor (CCL) to compare their efficacy, safety and clinical usefulness in the treatment of skin and skin structure infections.

CFDN was given orally in a dose of 100mg three times a day, and CCL in 250mg three times a day. Of a total 300 patients enrolled (CFDN group, 147; CCL group : 153), 265 patients (CFDN group, 131; CCL group, 134) were analyzed for the efficacy and 210 patients (CFDN group, 98; CCL group, 112) for overall safety on the basis of side effects and laboratory test values. Clinical usefulness was evaluated in 198 patients (CFDN group, 93; CCL group, 105). The results obtained were as follows.

1. CFDN was evaluated as better than CCL in the efficacy rate against the disease group II, the difference being statistically significant. There was no significant difference between the two drug groups in the other disease groups.

The efficacy rates in general were 89.3% (117/131) for CFDN and 78.4% (105/134) for CCL. The difference was statistically significant.

2. The safety rates were 82.7% (81/98) for CFDN and 90.2% (101/112) for CCL, with no significant difference between the two drugs.

3. The clinical usefulness rates were 89.2% (83/93) for CFDN and 71.4% (75/105) for CCL. The difference was statistically significant.

4. The bacteriological eradication (main causative organism) rates in general were 90.7% (78/86) for the CFDN group and 83.5% (66/79) for the CCL group. The eradication rates against *Staphylococcus aureus* were 94.7% (36/38) for the CFDN group and 83.7% (36/43) for the CCL group, with no significant difference between the two drug groups.

5. The MIC₈₀ against all the clinical isolates was 0.2μg/ml for CFDN and 1.56 μg/ml for CCL.

6. The side-effect incidence rate was 6.3% (9/142) for the CFDN group and 2.8% (4/145) for the CCL group, the difference being not statistically significant.

Abnormal laboratory values were seen in 8 patients each in both the CFDN and CCL groups.

We consider that CFDN was at least as useful as CCL in the treatment of skin and skin structure infections.