

浅在性化膿性疾患に対する Cefdinir の臨床用量検討試験成績

荒田次郎^{1),2)}・山本康生・池田政身・玉木宏幸
高知医科大学皮膚科学教室

石橋康正・五十棲 健・山尾浩行・朝比奈昭彦
東京大学医学部皮膚科学教室

原田昭太郎・中西 浩・尹 淑香・五十嵐敦之
関東通信病院皮膚科

大原国章
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
関東労災病院皮膚科

高橋 久²⁾・塙 伸太郎・高浜英人・松尾 恵
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

野原 望・赤木 理
岡山大学医学部皮膚科学教室

梅村茂夫
岡山市民病院皮膚科

三好 薫・中務晶弘・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

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
(現, 岡山大学医学部皮膚科学教室*)

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おける臨床用量を検討するため CFDN 1日50mg×3回 (CFDN150mg 群), 100mg×3回 (CFDN300mg 群) および対照薬剤として cefaclor (CCL) 1日250mg×3回 (CCL 750mg 群), 7日間投与時の主として有効性ならびに安全性を群間比較法により検討した。総症例数111例 (CFDN150mg 群37例, CFDN300mg 群38例, CCL750mg 群36例) のうち有効性, 有用性解析対象例は101例 (CFDN150mg 群34例, CFDN300mg 群34例, CCL750mg 群33例), 安全性解析対象例は108例 (CFDN150mg 群36例, CFDN300mg 群37例, CCL750mg 群35例) であり, 成績は以下の通りであった。

1) 臨床効果 (有効率) は CFDN150mg 群91.2%, CFDN300mg 群88.2%, CCL750mg 群84.8% であり, 3薬剤群間に有意差は認められなかった。

2) 評価日 (投与後3, 5, 7日目) 別全般改善度の比較においては, 一部の検討項目で CFDN300mg 群が CFDN150mg 群および CCL750mg 群に比し優れていた。

3) 細菌学的効果では, *Staphylococcus aureus* に対する菌消失率は CFDN150mg 群80.0%, CFDN300mg 群100%, CCL750mg 群83.3% であり, 3薬剤群間に有意差は認められなかった。

4) 副作用は CFDN150mg 群2例 (5.6%), CFDN300mg 群2例 (5.4%), CCL750mg 群4例 (11.4%) に認められた。臨床検査値異常変動は CFDN 150mg 群3例 (好酸球増多2例, 尿蛋白陽性1例), CFDN 300mg 群3例 (好酸球増多, GPT 上昇, 尿糖陽性各1例) に認められ, CCL 750mg 群には認められなかったが, いずれも3薬剤群間に有意差は認められなかった。

5) 概括安全度および有用性の検討では3薬剤群間に有意差を認めなかった。

以上, 有効性の比較において CFDN300mg 群が CFDN150mg 群に比しやや優れていると考えられ, 安全性の面では2用量間に差が認められないことより浅在性化膿性疾患における CFDN の臨床用量としては300mg/日が適当と考えられた。

Key words : Cefdinir, 浅在性化膿性疾患, 用量検討試験, 臨床的検討, 電話登録法

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新経口用セフェム系抗生物質である。Fig. 1に示すように7-アミノセファロラン酸の3位側鎖にビニル基を, 7位側鎖にアミノチアゾール基とヒドロキシイミノ基を配した構造を有する。従来より汎用されて来た cefaclor (CCL) などの経口用 β -lactam 剤に比べセファロラン酸型およびペニシリン酸型の β -lactamase に安定性が高い^{1,2)}。本剤の特徴は各種細菌に幅広い抗菌スペクトルを示す点にあり, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* などグラム陰性菌に対する抗菌力が強くなるとともに, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S.epidermidis*), *Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*) などのグラム陽性菌にも強い抗菌力を有している^{1,2)}。

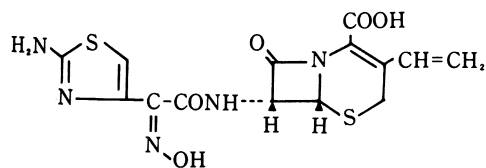


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

本剤の抗菌力の特徴から浅在性化膿性疾患に対する有用性が期待されたので前期第II相試験としてその有用性を検討した結果³⁾, 同疾患に対する十分な有効性が認められ, 安全性にも問題がないと考えられた。今回, 浅在性化膿性疾患治療における CFDN の臨床用量をより客観的に検索する目的で CFDN 150mg/日, 300mg/日および cefaclor (CCL) 750mg/日投与時の有効性を中心に比較検討した。

I. 対象と方法

1. 研究参加施設と研究期間

1987年11月から1988年3月までの期間に多施設 (表記13施設) による比較試験を実施した。

2. 対象疾患

従来から薬効評価の際に用いられる浅在性化膿性疾患群別のうち, 抗生物質の治療効果の判定に最も適していると考えられる第II群 [癰, 癰腫症, よう, 急性爪囲炎 (瘰癧を含む)], 第IV群 [丹毒, 蜂巣炎, リンパ管 (節) 炎] を対象とした。

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避けることとした。

- 1) 重症感染症などで経口剤による治療では不十分なもの
 - 2) 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
 - 3) 本試験開始時すでに病勢が自然軽快中のもの
 - 4) 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
 - 5) ブドウ糖非酸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
 - 6) 本試験開始直前に CFDN または CCL が投与されたもの
 - 7) 他の抗菌剤の併用を必要とするもの
 - 8) 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
 - 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歳未満の患者または同意の能力を欠く患者では、保護者に同意を得るものとした。

5. 試験方法

1) 試験デザイン

CFDN 1 日150mg (CFDN150mg 群), CFDN 1 日

300mg (CFDN300mg 群) あるいは CCL 1 日750mg (CCL750mg 群) の3群間比較法とした。CFDN の2用量間は二重盲検法とし、CFDN と CCL 投与群間は非盲検法とした。

2) 薬剤の割付け

9 症例分を1組としコントローラーにより各組ごと3薬剤群が同数になるよう無作為に割付けがなされた。

3) 投与薬剤群の決定および患者の登録

CFDN と CCL の投与は電話によるセンター割付け法(電話登録法)とした。

i) 割付けセンター

コントローラーが作成した CFDN 群と CCL 群の割付け表をもとに、下記の第三者施設が担当した。

株式会社ベルシステム24 (東京都豊島区南池袋2-16-8 藤久ビル東三号館)

ii) 登録方法

主治医は患者が「対象患者」の条件に適合することを確認した後、割付けセンターへの電話により施設名、担当医師名、患者名、性別、年齢、疾患名および投与開始日を登録し、割付けセンターから投与薬剤の指定を受けた。

4) 試験薬剤および1日投与量

CFDN150mg 群: CFDN 1 日150mg (朝昼夕, 分3)

CFDN300mg 群: CFDN 1 日300mg (朝昼夕, 分3)

CCL750mg 群: CCL 1 日750mg (朝昼夕, 分3)

CFDN 投与群では CFDN (藤沢薬品工業株式会社製造) 50mg (力価) 含有カプセルおよびそれと外観上識別不能としたプラセボカプセルを使用した。CCL 投与群で

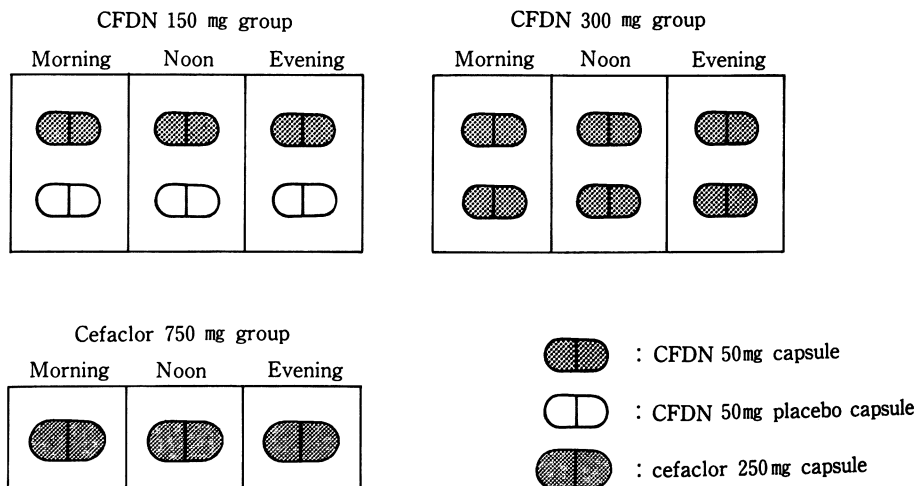


Fig. 2. The test drug packages.

はCCL（塩野義製薬株式会社製造、ケフラール®：Lot № RF06）250mg（力価）含有カプセルを使用した。CFDN150mg 群ではCFDN 実薬とプラセボ各1カプセル計2カプセルを1包としたものを1回分、CFDN300mg 群ではCFDN 実薬2カプセルを1包としたものを1回分とした。CCL 群の1回分はCCL 1カプセルを1包とした。3薬剤群ともに3包を1日分として7日分を1箱におさめ、1症例分とした（Fig. 2）。

5) 投与方法および投与期間

割付けセンターより指定された投与薬剤群（CFDN の場合、さらに薬剤番号を指定）に該当する薬剤収容箱の薬剤を1回1包1日3回、原則として7日間経口投与した。服用状況は調査票に記載した。

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、細菌検査などのためやむを得ず行った場合は必ず調査票に記載した。

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重症度を次の2段階で評価した。

1 軽症、2 中等症

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）

自他覚症状の評価の項目は、発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結、排膿として次の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他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、投与3日目および終了時に膿・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:10⁶cells/ml 接種）を日本化学療法学会標準法³⁾に従い測定した。

なお、軽快または治癒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、転帰を調査票に記載し、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 に掲げる時期に前記観察項目を評価した。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はそれで補填することとし、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、観察日が上記以外の症例については小委員会でもて検討することとした。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己覚症状をそれ以降の評価日に補填することとした。

Table 1. Evaluation items by observation day

Evaluation day Item	First visit	Day 3 (day 2-4)	Day 5 (day 5,6)	Day 7 (day 7,8)
Severity	○			
Disease state at first visit	○			
Subjective and objective symptoms	○	○	○	○
Overall clinical evaluation		○	○	○
Side effects	○	○	○	○
Laboratory examination	○			○
Bacteriological examination	○	○		○

10. 効果判定

1) 主治医判定

i) 臨床効果

投与終了時の全般改善度をもてに病期、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、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、つぎの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

主治医より提出された調査票 (投与薬剤群、病院名および担当医師名部分を伏せたもの) 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

i) 最終全般改善度治癒の症例

ii) 投与後、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群では、投与後菌陰性および最終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

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が協議し、解析対象例を決定した。

12. 小委員会

荒田次郎、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、各薬剤の含有量の正確性、投薬順序の無作為割付け、key code の保管並びに開封、割付けセンターへの登録と調査票との整合性、解析対象例の決定、key code 開封後のデータの不変など公平性の保証にあたった。

14. 解析

解析方法はデータの性質、尺度に応じて分割表 χ^2 検定、Kruskal-Wallis のH検定を用い3薬剤群間の一様性を検討し、一様性が否定された場合には各2薬剤群間の対比較をScheffé型多重比較で検討した。検定は両側5%水準とした。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

1. 症例の内訳

Fig. 3 に症例の内訳を示した。総症例数111例 (CFDN150mg 群37例, CFDN 300mg 群38例, CCL750 mg 群36例)のうち、有効性の解析対象例は101例(それぞれ34例, 34例, 33例),安全性の解析対象例は108例(それぞれ36例, 37例, 35例),有用性の解析対象例は101例(そ

れ34例, 34例, 33例)であった。

解析対象外とした症例の内訳をTable 2 に示した。対象外疾患の1例およびCCLが前投薬された2例は有効性, 安全性, 有用性の解析から除外し, *Pseudomonas aeruginosa* による感染症と考えられた2例および投与後患者の来院が遅れて十分な観察がなされなかった2例は, 有効性, 有用性の解析から除外した。

なお, 電話登録法において特に問題のなかったことが

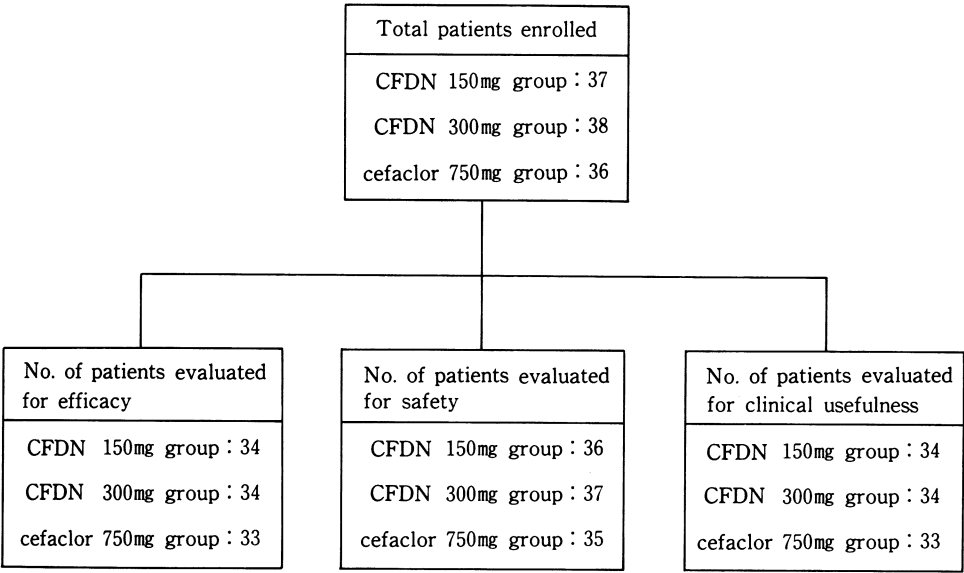


Fig. 3. Breakdown of patients by evaluation.

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

Reason	Efficacy and clinical usefulness			Safety		
	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750 mg	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750 mg
Diseases not involved in protocol			1			1
Adimistration of cefaclor prior to treatment	1	1		1	1	
Infection by <i>P. aeruginosa</i>	1		1			
Delayed visit to hospital		1	1			
Insufficient follow up for efficacy evaluation (patient withdrawn due to side effect)		1				
Therapeutic noncompliance		1				
Concurrent use of other antibiotics	1					
Total	3	4	3	1	1	1

Table 3. General characteristics of patients

		Drug dosage group			Statistical test
		CFDN 150mg (34)	CFDN 300mg (34)	cefactor 750mg (33)	
Sex	male	21	24	19	NS
	female	13	10	14	
Age	15~19 (yrs)	3	3	5	NS
	20~29	7	6	4	
	30~39	8	5	12	
	40~49	6	6	4	
	50~59	1	5	1	
	60~69	2	4	3	
	70~82	7	5	4	
In/out patient	inpatient	1	2	3	NS
	outpatient	32	32	30	
Severity	moderate	25	26	28	NS
	mild	9	8	5	
Days after onset	within 3 days	17	15	12	NS
	4~7 days	14	11	18	
	~2 weeks	2	4	0	
	~1 month	1	3	2	
	~6 months	0	1	1	
Disease	furuncle	10	15	19	P<0.05
	furunculosis	2	4	3	
	carbuncle	0	4	0	
	acute paronychia	9	2	5	
	erysipelas	4	1	2	
	cellulitis	8	7	2	
	lymphangitis· lymphadenitis	1	1	2	
Complication	no	22	22	20	NS
	yes	12	12	13	
Concurrent drug	no	33	32	32	NS
	yes	1	2	1	
Surgical intervention	no	25	22	25	NS
	yes	9	12	8	
Disease state at first visit	remarkably aggravating	9	5	5	NS
	aggravating	20	21	19	
	stationary	5	8	9	
Antibiotics prior to test drug administration	no	32	33	32	NS
	yes	2	0	1	
	unknown	0	1	0	
Duration of test drug administration	3 days	2	1	2	NS
	4~6 days	7	8	9	
	7 days	25	25	22	
Location of lesion	head·face	9	7	12	NS
	neck	3	3	2	
	trunk	0	9	6	
	hand	7	6	4	
	foot	5	3	2	
	arm	0	2	1	
	leg	10	4	6	

コントローラーにより確認された。

2. 背景因子

1) 患者の背景因子 (Table 3)

性, 年齢, 入院・外来, 重症度, 罹病期間, 疾患, 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, 試験薬剤の投与期間および病巣部位につき偏りを検討した。疾患の分布において3薬剤群間に有意の偏りを認めたが, その他の背景因子には偏りは認められなかった。疾患の偏りをみると, ようは全てCFDN300mg群であり, 急性爪囲炎がCFDN150mg群に多く, 蜂巣炎がCCL群に少なかった。

2) 分離菌

Table 4に示す菌が分離されたが, 菌種およびその分離頻度において3薬剤群間に有意な偏りは認められず, *S.aureus*, coagulase negative staphylococci (CNS) が主要な分離菌であった。

3. 臨床効果

有効性採用例における臨床効果をTable 5に示した。著効率はCFDN150mg群が44.1%, CFDN300mg群47.1%, CCL750mg群39.4%, 有効以上の有効率はそれぞれ91.2, 88.2, 84.8%であり3薬剤群間に有意の差は認められなかった。

疾患別の臨床効果はTable 6に示したように, 有効率は癰に対し, CFDN150mg群が100%, CFDN300mg群100%, CCL750mg群84.2%, 第II群ではそれぞれ, 95.2, 100, 81.5%, 第IV群ではそれぞれ, 84.6, 55.6, 100%であり, 第II群ではCFDN300mg群がCCL750mg群よりやや優れていた。Table 7に分離菌別の臨床効果を示した。*S.aureus* 単独感染例に対する有効率はCFDN150mg群80.0%, CFDN300mg群100%, CCL750mg群76.2%であり, 有意差は認められなかった。その他, 性, 年齢, 入院・外来, 重症度, 罹病期間, 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, 試験薬剤の投与期間

Table 4. Distribution of organisms isolated before treatment

Organism		Drug・dosage group			Statistical test
		CFDN 150mg	CFDN 300mg	cefaclor 750mg	
Mono-microbial infection	<i>S. aureus</i>	10	16	21	NS
	CNS	5	4	5	
	<i>S. pyogenes</i>	0	1	0	
	<i>S. agalactiae</i>	2	0	0	
	<i>S. sanguis</i>	0	1	0	
	<i>P. acnes</i>	0	1	0	
	<i>E. coli</i>	0	1	0	
	<i>K. pneumoniae</i>	0	1	0	
	subtotal	17	25	26	
Poly-microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	1	0	1	
	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	0	1	0	
	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	0	1	0	
	subtotal	1	2	1	
Total		18	27	27	

CNS: coagulase negative staphylococci

Table 5. Efficacy

Drug・dosage group	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate (%)		Kruskal-Wallis H-test
		excel-lent	good	fair	poor	excellent	excellent + good	
CFDN 150mg	34	15	16	2	1	44.1	91.2	NS
CFDN 300mg	34	16	14	2	2	47.1	88.2	
Cefaclor 750mg	33	13	15	5		39.4	84.8	

Table 6. Subgroup analysis of efficacy (disease)

Group	Disease	Drug· dosage group	No. of pati- ents	Efficacy				Efficacy rate (%)		Kruskal- Wallis H-test
				excel- lent	good	fair	poor	excellent	excellent + good	
II	furuncle	CFDN 150mg CFDN 300mg cefaclor 750mg	10 15 19	6 7 7	4 8 9			60.0 46.7 36.8	100.0 100.0 84.2	NS
	furunculosis	CFDN 150mg CFDN 300mg cefaclor 750mg	2 4 3	1 2 2	1 2 2			— — —	— — —	—
	carbuncle	CFDN 150mg CFDN 300mg cefaclor 750mg	0 4 0	3	1			— — —	— — —	—
	acute paronychia	CFDN 150mg CFDN 300mg cefaclor 750mg	9 2 5	3 2 3	5 1 1		1	33.3 — 60.0	88.9 — 80.0	—
	group II total	CFDN 150mg CFDN 300mg cefaclor 750mg	21 25 27	10 14 10	10 11 12		1 5	47.6 56.0 37.0	95.2 100.0 81.5 ^{S+}	NS
IV	erysipelas	CFDN 150mg CFDN 300mg cefaclor 750mg	4 1 2	3 1 2	1 1			— — —	— — —	—
	cellulitis	CFDN 150mg CFDN 300mg cefaclor 750mg	8 7 2	1 1 2	5 2 2	2	2	12.5 14.3 —	75.0 42.9 —	—
	lymphangitis· lymphadenitis	CFDN 150mg CFDN 300mg cefaclor 750mg	1 1 2	1 1 1				— — —	— — —	—
	group IV total	CFDN 150mg CFDN 300mg cefaclor 750mg	13 9 6	5 2 3	6 3 3	2 2	2	38.5 22.2 50.0	84.6 55.6 100.0	NS

S : Scheffé multiple comparison, +: $p < 0.10$

Table 7. Subgroup analysis of efficacy (organism)

Organism		Drug· dosage group	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate (%)		Kruskal- Wallis H-test
				excel- lent	good	fair	poor	excellent	excellent + good	
Mono-microbial infection	<i>S. aureus</i>	CFDN 150mg	10	3	5	1	1	30.0	80.0	NS
		CFDN 300mg	16	7	9		43.8	100.0		
		cefaclor 750mg	21	7	9	5	33.3	76.2		
	CNS	CFDN 150mg	5	4	1		80.0	100.0	—	
		CFDN 300mg	4	3	1		—	—		
		cefaclor 750mg	5	2	3		40.0	100.0		
Others	CFDN 150mg	2		1	1	—	—	—		
	CFDN 300mg	5	2	1	1	40.0	60.0			
	cefaclor 750mg	0			1	—	—			
Poly-microbial infection		CFDN 150mg	1		1		—	—	—	
		CFDN 300mg	2		1	1	—	—		
		cefaclor 750mg	1	1			—	—		
Total		CFDN 150mg	18	7	8	2	1	38.8	83.3	NS
		CFDN 300mg	27	12	12	2	1	44.4	88.9	
		cefaclor 750mg	27	10	12	5		37.0	81.5	

CNS : coagulase negative staphylococci

および病巣部位などの背景因子別の臨床効果も検討したが有意の差は認められなかった。

4. 評価日（投与後3, 5, 7日目）別全般改善度

各薬剤群で10例以上の症例数がある疾患および疾患群を解析対象とすることとし、癰, 第II群, 全症例における評価日別全般改善度を比較した (Table 8)。癰では7日目全般改善度の著明改善率（治癒+著明改善）でCFDN300mg群がCCL750mg群に、第II群では3日目の改善率（改善以上）でCFDN300mg群がCFDN150mg群に比しそれぞれやや優れており、7日目の著明改善率においてCFDN150mg, CFDN300mg群がCCL750mg群に比し有意に優れていた。

全症例では3日目の改善率においてCFDN300mg群がCFDN150mg群に比しやや優れており、CCL750mg群がCFDN150mg群より有意に優れていた。

5. 各症状の推移

癰, 第II群, 全症例において自他覚症状の推移を検討した。癰では症状の程度の分布において薬剤群間に有意の差が認められた項目はなかった (Table 9)。第II群では、圧痛の7日目においてCFDN300mg群がCCL750mg群に比しやや優れていた (Table 10)。全症例では圧痛の3日目においてCCL750mg群がCFDN150mg群に比しやや優れていた (Table 11)。その他の項目では3薬剤群間に有意の差はみられなかった。

6. 分離菌に対するCFDNおよびCCLのMIC分布

S.aureus, CNSを主とする全分離菌に対するCFDN, CCLのMIC (接種菌量 10^6 cells/ml) 分布で3薬剤群間に有意の偏りは認められなかった (Fig. 4)。全分離菌に対するCFDNのMICは1株を除き $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しピークは $0.1\sim 0.2\mu\text{g/ml}$ にあった。CCLでは2株

Table 8. General improvement rate

Disease	Evaluation day	Drug・dosage group	No. of patients	General improvement rate							+++・++ (%)	≥++ (%)	× (%)	Kruskal-Wallis H-test
				+++	++	+	0	×						
Furuncle	3	CFDN 150mg	6	1	3	1	1				66.7	83.3		NS
		CFDN 300mg	9	1	3	4	1				44.4	88.9		
		cefaclor 750mg	13	2	2	8	1				30.8	92.3		
	5	CFDN 150mg	4	3		1					—	—		—
		CFDN 300mg	7	4	3						100.0	100.0		
		cefaclor 750mg	8	5	2	1					87.5	100.0		
	7	CFDN 150mg	10	7	3						100.0	100.0		NS
		CFDN 300mg	15	9	6						100.0	100.0		
		cefaclor 750mg	19	9	5	4	1				73.7 ^{JS+}	94.7		
Group II	3	CFDN 150mg	16	1	6	3	6				43.8	62.5 ^{JS}		NS
		CFDN 300mg	17	1	7	8	1				47.1	94.1 ^{JS+}		
		cefaclor 750mg	19	3	4	10	2				36.8	89.5		
	5	CFDN 150mg	9	4	1	4					55.6	100.0		NS
		CFDN 300mg	13	5	7	1					92.3	100.0		
		cefaclor 750mg	13	7	2	3	1				69.2	92.3		
	7	CFDN 150mg	21	11	8	1		1			90.5 [*]	95.2	4.8	NS
		CFDN 300mg	25	14	11						100.0 ^{JS}	100.0		
		cefaclor 750mg	27	11	6	7	3				63.0 ^{JS**}	88.9		
Total	3	CFDN 150mg	27	1	10	5	10		1		40.7	59.3 ^{JS+}	3.7	NS
		CFDN 300mg	23	1	8	11	2		1		39.1	87.0 ^{JS}	4.3	
		cefaclor 750mg	24	3	7	12	2				41.7	91.7 ^{JS}		
	5	CFDN 150mg	15	4	5	5		1			60.0	93.3	6.7	NS
		CFDN 300mg	17	5	8	1	2		1		76.5	82.4	5.9	
		cefaclor 750mg	17	9	3	4	1				70.6	94.1		
	7	CFDN 150mg	32	14	12	3	2	1	1		81.3	90.6	3.1	NS
		CFDN 300mg	33	16	13	2		1			87.9	93.9	3.0	
		cefaclor 750mg	33	14	9	7	3				69.7	90.9		

+++ : cured, ++ : remarkably improved, + : improved, + : slightly improved, 0 : unchanged, × : aggravated
S : Scheffé multiple comparison, ** P<0.01, * P<0.05, + P<0.10

Table 9. Time course of each symptom in furuncle

		At first visit			Day 3			Day 5			Day 7		
		CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg
Redness	③												
	3	8	9	13									1
	2	2	6	5	1	3	4	1				1	1
	1			1	4	5	8	1	2	5	4	5	8
	0				1	1	1	2	5	3	6	9	9
H-test		NS			NS						NS		
Swelling	③												
	3	8	8	12			1						
	2	1	6	6	1	2	4					1	2
	1	1	1	1	2	4	5	1		3	2	3	7
	0				3	3	3	3	7	5	8	11	10
H-test		NS			NS						NS		
Spontaneous pain	③												
	3	4	5	5									
	2	3	3	8									
	1	3	5	5	2	1	4						
	0		2	1	4	8	9	4	7	8	10	15	19
H-test		NS			NS								
Tenderness	③												
	3	6	7	11									
	2	4	8	7	1		2						
	1			1	4	6	7	1	1	1		1	5
	0				1	3	4	3	6	7	10	14	14
H-test		NS			NS						P<0.10, S: NS		
Induration	③												
	3	5	5	5		1	1						
	2	4	9	10	3	1	4	2			1		2
	1	1	1	4	3	5	5		3	2	4	7	8
	0					2	3	2	4	6	5	8	9
H-test		NS			NS						NS		
Pus	③												
	3	1	6	5									
	2	4	2	3									
	1	2	4	6	1	3	1						
	0	3	3	5	5	6	12	4	7	8	10	15	19
H-test		NS			NS								

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

H-test: Kruskal-Wallis, S: Scheffé multiple comparison.

Table 10. Time course of each symptom in group II disease

		At first visit			Day 3			Day 5			Day 7		
		CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg
Redness	③												
	3	11	17	17									1
	2	8	7	7	4	5	5	1		1	1	1	3
	1	2	1	3	10	11	11	5	5	5	9	8	9
	0				2	1	3	3	8	7	11	16	14
H-test		NS			NS			NS			NS		
Swelling	③												
	3	11	14	15			1						
	2	5	10	9	3	4	4			1		1	4
	1	5	1	3	7	9	8	4	3	3	4	5	8
	0				6	4	6	5	10	9	17	19	15
H-test		NS			NS			NS			P<0.10, S : NS		
Spontaneous pain	③												
	3	6	5	8									
	2	8	7	10	2								
	1	5	9	8	6	3	6	2		1	1		2
	0	2	4	1	8	14	13	7	13	12	20	25	25
H-test		NS			NS			NS			NS		
Tenderness	③												
	3	11	13	14	1								
	2	10	12	11	5	2	2	2		1	1		2
	1			2	7	11	10	2	3	2	3	2	7
	0				3	4	7	5	10	10	17	23	18
H-test		NS			NS			NS			P<0.10, S:CFDN300>CCL750 ⁺		
Induration	③												
	3	7	7	8		1	1						
	2	7	16	13	5	4	5	3	1	1	1		4
	1	3	2	6	6	9	9	2	6	4	7	12	12
	0	4			5	3	4	4	6	8	13	13	11
H-test		NS			NS			NS			NS		
Pus	③												
	3	2	6	8									
	2	4	6	3	1						1		
	1	7	8	9	3	7	3	1	1		1	1	1
	0	8	5	7	12	10	16	8	12	13	19	24	26
H-test		NS			NS			NS			NS		

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

H-test : Kruskal-Wallis, S : Scheffé multiple comparison, +P<0.10

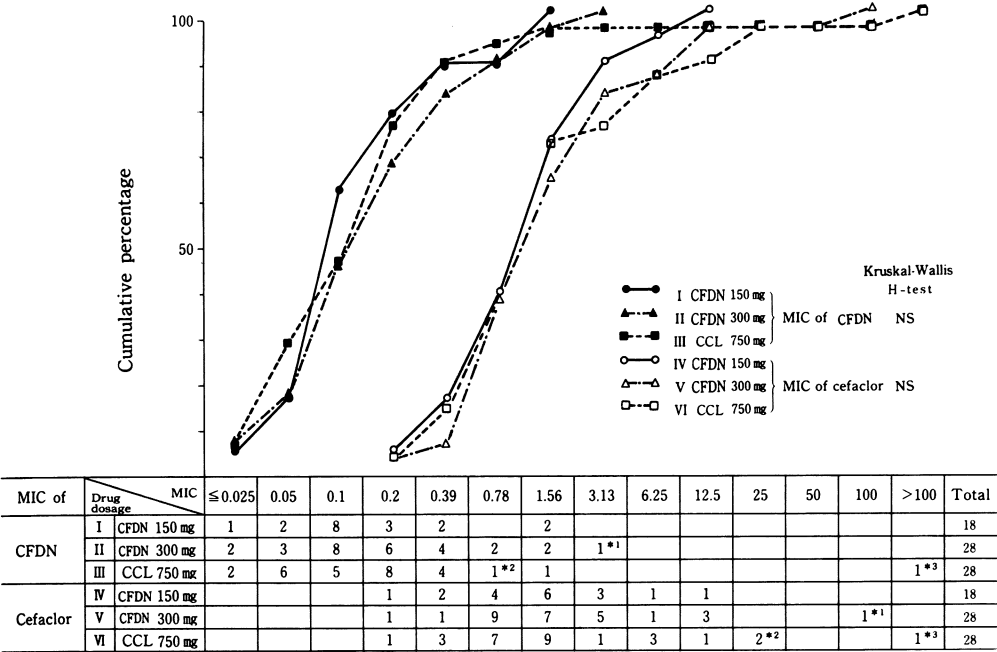
Table 11. Time course of each symptom in total patients

		At first visit			Day 3			Day 5			Day 7		
		CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg	CFDN 150mg	CFDN 300mg	CCL 750mg
Redness	③ 3 2 1 0	20 10 4	21 12 1	22 8 3	1 8 15 3	1 7 14 1	 7 14 3	1 1 8 5	1 1 7 8	 1 7 9	 3 14 15	2 3 9 19	1 3 12 17
	H-test	NS			NS			NS			NS		
Swelling	③ 3 2 1 0	20 8 6	19 14 1	19 10 4	1 8 10 8	1 6 12 4	1 5 11 7	1 1 7 7	1 1 4 11	 1 4 12	 2 6 24	1 2 8 21	 4 10 19
	H-test	NS			NS			NS			NS		
Spontaneous pain	③ 3 2 1 0	12 12 8 2	7 10 11 6	8 12 10 3	2 3 8 14	1 1 4 18	 3 7 17	1 1 3 11	1 1 2 15	 2 2 15	 2 2 28	2 1 30	 2 10 31
	H-test	NS			P<0.10, S : NS			NS			NS		
Tenderness	③ 3 2 1 0	19 13 2	18 14 2	17 14 2	4 6 12 5	2 2 12 7	 3 11 10	1 2 5 7	2 1 3 11	 1 3 13	 3 6 23	2 1 2 28	 2 7 24
	H-test	NS			P<0.10, S:CCL750>CFDN150*			NS			NS		
Induration	③ 3 2 1 0	13 8 8 5	8 17 7 2	9 16 7 1	1 8 11 7	2 5 9 7	1 6 11 6	 3 6 6	1 2 7 7	 2 5 10	 1 12 19	1 1 14 17	 4 15 14
	H-test	NS			NS			NS			NS		

③ : aggravated from severe 3 : severe 2 : moderate 1 : mild
H-test : Kruskal-Wallis, S : Scheffé multiple comparison, + : P<0.10

を除き25μg/ml以下に分布し、ピークは0.78～1.56μg/mlにあった。CFDNはCCLより3管程度優れる抗菌力
を示していた。
なお、*S.aureus* に対しては methicillin (DMPPC) の
MICを測定したが、MICが12.5μg/ml以上(methicillin
resistant *S.aureus* : MRSA)の株は51株中3株(5.9%)
であった。
7. 細菌学的効果
細菌学的効果が判定出来た症例はCFDN150mg群15
例、CFDN300mg群23例、CCL750mg群23例で菌消失率
はそれぞれ80.0, 95.7, 87.0%であり、3薬剤群間に有意

の差は認められなかった (Table 12)。菌株別の検討で
は、主要菌である *S.aureus* の消失率を比較すると
CFDN150mg群80.0% (8/10)、CFDN300mg群100%
(16/16)、CCL750mg群83.3% (15/18)であり、全株で
は81.3, 95.8, 87.5%の消失率であったが、ともに3薬
剤群間に有意の差は認められなかった (Table 13)。*S.*
aureus のうちMICが測定可能であった株それぞれ9株、
16株、18株のMICと菌消失の関係をTable 14に示した。
CFDN150mg群ではMIC 0.2および1.56μg/mlの株が
存続し、CCL 750mg群ではMIC 0.78, 12.5, >100μg/
mlの株が存続したが、CFDN300mg群ではMICは3.13



* 1, * 2, * 3 : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (DMPPC, MIC ≥ 12.5 µg/ml)

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

Table 12. Bacteriological efficacy

Drug dosage group	No. of patients	Bacteriological efficacy				Eradication rate* (%)	Kruskal-Wallis H-test
		eradicated	replaced	partially eradicated	unchanged		
CFDN 150 mg	15	10	2		3	80.0	NS
CFDN 300 mg	23	20	2	1		95.7	
Cefaclor 750 mg	23	19	1		3	87.0	

* eradicated + replaced / no. of patients

Table 13. Eradication rate in each organism

Organism	CFDN 150 mg group		CFDN 300 mg group		Cefaclor 750 mg group		χ ² -test
	No. of strains	eradicated (%)	No. of strains	eradicated (%)	No. of strains	eradicated (%)	
<i>S. aureus</i>	10	8 (80.0)	16	16 (100)	18	15 (83.3)	NS
CNS	4	4	4	4	5	5 (100)	
<i>S. pyogenes</i>	1	1	1	1	1	1	
<i>S. agalactiae</i>	1	0					
<i>S. sanguis</i>			1	1			
<i>E. coli</i>			2	1			
Total	16	13 (81.3)	24	23 (95.8)	24	21 (87.5)	NS

CNS : coagulase negative staphylococci

μg/ml 以下であり、すべての株が消失した。

8. 副作用

副作用はCFDN150mg 群では36例中 2 例(5.6%) (舌荒れ, 軟便が各 1 例), CFDN300mg 群では37例中 2 例(5.4%) (便秘, 下痢が各 1 例), CCL750mg 群では35例中 4 例(11.4%) (胃炎 2 例, 下痢 1 例, 軟便 1 例) に認められたが, 3 薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 15)。重症度は胃炎の 1 例 (CCL750mg 群) が

中等度と判定された以外はいずれも軽度であった。投与を中止した症例は各薬剤群 1 例ずつであった。

9. 臨床検査値の異常変動

投与前後で検査が実施された症例はCFDN150mg 群 26例, CFDN300mg 群32例, CCL750mg 群23例である。因果関係が「確実」～「可能性あり」であった臨床検査値の異常変動は, CFDN150mg 群 3 例(11.5%) (好酸球増多 2 例, 尿蛋白陽性 1 例), CFDN300mg 群 3 例(9.4%)

Table 14. Relation between MIC and bacteriological response against *Staphylococcus aureus* in each drug · dosage group

Organism	Drug· dosage group	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ cells/ml															Eradication rate (%)
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. aureus</i>	CFDN 150 mg		2/2	4/4	0/1	1/1		0/1								7/9(77.8)	
	CFDN 300 mg		1/1	6/6	4/4	1/1	1/1	2/2	1/1							16/16(100)	
	cefaclo ^r 750 mg					1/1	3/4	7/7	1/1	3/3	0/1				0/1	15/18(83.3)	

Table 15. Side effects

	CFDN 150mg group		CFDN 300mg group		Cefaclor 750mg group		χ^2 -test
Total no. of patients evaluated	36		37		35		NS
No. of patients with side effects	2(5.6%)		2(5.4%)		4(11.4%)		
Symptoms	rough tongue* loose stool**	1(1) 1	constipation** diarrhea**	1 1(1)	gastritis** diarrhea** loose stool*	2(1) 1 1	

Relation to test drug : * possible, ** probable, (): patients withdrawn due to side effects

Table 16. Abnormal changes in laboratory findings

	CFDN 150 mg group		CFDN 300 mg group		Cefaclor 750 mg group	χ^2 -test
Total no. of patients evaluated	26		32		23	NS
No. of patients with abnormal laboratory findings	3 (11.5%)		3 (9.4%)		0 (0)	
Parameters [before→after]	eosinophilia [4→9%]* [5→11%]* proteinuria [±→+]*	2 1	eosinophilia [3→8%]* GPT ↑ [17→51 IU]* glucosuria [10→500mg/dl]*	1 1 1		

Relation to test drug : * possible

Table 17. Overall safety () : %

Drug・dosage group	No. of patients	Overall safety				Kruskal-Wallis H-test
		safe	almost safe	safety slightly suspicious	not safe	
CFDN 150 mg	36	31 (86.1)	5	0	0	NS
			5 (13.9)			
CFDN 300 mg	37	33 (89.2)	2	2	0	
			4 (10.8)			
Cefaclor 750 mg	35	31 (88.6)	2	2	0	
			4 (11.4)			

Table 18. Clinical usefulness

Drug・dosage group	No. of patients	Clinical usefulness					⦚ (%)	≥ ⦚ (%)	× (%)	Kruskal-Wallis H-test
		⦚	⦚	+	—	×				
CFDN 150 mg	34	15	16	2	0	1	44.1	91.2	2.9	NS
CFDN 300 mg	34	15	15	2	2	0	44.1	88.2	0	
Cefaclor 750 mg	33	12	15	6	0	0	36.4	81.8	0	

⦚ : remarkably useful, ⦚ : useful, + : slightly useful, — : not useful, × : undesirable

(好酸球増多, GPT 上昇, 尿糖陽性各 1 例)に認められたが, Table 16に示したように重篤なものはなく, 3 薬剤群間の発現頻度に有意差はなかった。

10. 概括安全度

「安全」は CFDN150mg 群では36例中31例 (86.1%), CFDN300mg 群では37例中33例 (89.2%), CCL750mg 群では35例中31例 (88.6%)であり, 3 薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 17)。

11. 有用性

「極めて有用」は CFDN 150mg 群では34例中15例 (44.1%), CFDN300mg 群では34例中15例 (44.1%), CCL750mg 群では33例中12例 (36.4%), 「有用」以上はそれぞれ34例中31例 (91.2%), 34例中30例 (88.2%), 33例中27例 (81.8%)と 3 薬剤群間に有意の差を認めなかった (Table 18)。

III. 考 察

浅在性化膿性疾患の主要起炎菌は *S.aureus* を主とす

るグラム陽性菌である⁴⁾。*S.aureus* を含むグラム陽性菌に強い抗菌力を有するという特徴から CFDN の有効性をさまざまな角度から検討することは有意義なことと考えられる。今回, 一般臨床試験の成績をふまえながら浅在性化膿性疾患に対する臨床用量検討試験を実施した。従来, 抗生物質の第Ⅲ相比較試験における被験薬の投与量は分離菌に対する MIC やその薬剤のヒトにおける体内動態および一般臨床試験の成績から決定されてきた。従来の方法においても, 厳選した症例を対象に評価する事により, 投与量別効果の検討, 十分な投与量の選択はある程度可能と考えられるが, 非盲検試験での投与量選択にはある程度のバイアスは避けられず症例選択によっては低投与量が高投与量に優るという結論が導き出される可能性がある。

そこで, より客観的に投与量別効果の差を検討し, さらにその成績が従来より汎用されている薬剤と同時に比較した場合どのような位置付けがなされるのかを評価する目的で本試験を計画した。対照薬剤は CFDN と抗菌ス

ペクトルが類似し、*S.aureus*を含むグラム陽性菌から陰性菌まで幅広く、浅在性化膿性疾患に対しても汎用されている経口セファロスピリンのCCLとした。CFDNの投与量は*S.aureus*に対する抗菌力¹⁾(MIC₅₀:0.39 μ g/ml)と血漿中濃度のピーク値(1回50mgで0.6 μ g/ml, 100mgで1.1 μ g/ml)を考慮し、皮膚科の前期第二相試験では主に1日50mg 3回および100mg 3回とした。荒田らが実施した毛のう炎、癰、癰腫症、よう、蜂窩織炎、リンパ管炎を対象としたCCL vs cephalexin (CEX)の比較試験⁵⁾におけるCCLの有効率は84.6% (55/65)であり、これらの疾患におけるCFDNの前期第II相試験成績がCFDN 1日150mgで有効率90.9% (10/11) 1日300mgで91.6% (11/12)であったことから、CFDNの2用量とも効果が期待出来る用量であると考えた。また、副作用は内科、泌尿器科なども含めた392例の検討¹⁾で、発現率は4.1%、投与量別には1日150mgでは0% (0/30)、1日300mgでは3.8% (10/263)であり、ともに重篤な副作用もなく問題ないと考えられたことからCFDN投与量として1日150mgおよび1日300mgを選択した。なお、CCLの投与量は通常量の1日750mgとした。

試験方法はCFDNの2用量群間は二重盲検法とし、CFDN投与群とCCL投与群間は、センター割付け法(電話登録法)による非盲検法とした。CFDNの至適投与量とCCLとの二重盲検比較は第III相比較試験でより多くの患者で行うことになるが、この後期第II相試験の段階で対照薬を入れた目的は同時比較によりCFDNの各投与量群のおおまかな位置付けを探ることであるので、電話登録法による比較検討とした訳である。これは皮膚科領域における抗生物質の薬効評価では、おそらくはじめて採用された方法であるが、登録時点でプロトコル違反を除く事が出来、除外例を少なくする上で有用な方法であると考えられた。

本試験では、原因菌のばらつきを少なくし可能な限り症例の均質化を図るため、対象疾患は*S.aureus*、*S.pyogenes*による急性の感染症である疾患群とした。すなわち癰、癰腫症、よう、急性爪囲炎、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎である。

有臨床効果の比較ではCFDN150mg群、CFDN300mg群、CCL750mg群で有効率がそれぞれ91.2, 88.2, 84.8%と有意差は認められなかった。癰では、有効率がそれぞれ100, 100, 84.2%, 第II群ではそれぞれ, 95.2, 100, 81.5%であり第II群の有効率でCFDN300mg群がCCL750mg群に比しやや優れていた。また分離菌別臨床効果の比較では*S.aureus*単独感染例に対し、CFDN150mg群、CFDN300mg群、CCL750mg群の有効率はそれぞれ

80.0, 100, 76.2%で有意差は認められなかったが、CFDN300mg群ではすべて有効以上であった。評価日別全般改善度の比較では、CFDN300mg群が第II群および全例での3日目改善率でCFDN150mg群より高く、癰および第II群の7日目著明改善率でCCL750mg群より高かった。全般改善度判定のもとになっている各自他覚症状の推移でも同様な傾向がみられ、全般的な症状改善の上でCFDN300mg群がやや優れていたと思われる。ここで同時比較したCCLの成績を今までの同剤の成績と比較しておくことが重要と考えられるので、同様の疾患でCEXとの比較試験を実施した時のCCLの成績⁵⁾と比較する。若干判定基準が異なるが臨床効果、全般改善度の成績はほぼ同等であり、また検出菌のMIC分布も類似しており、今回のCCLの成績は、CFDNの位置付けをみる上で指標となりうる成績であると考えられた。

分離菌は3薬剤群計101例中72例で分離され、そのうち65例(90.3%)がブドウ球菌(*S.aureus*またはCNS)であり、当初予想していたような結果であった。

細菌学的効果では、全例および*S.aureus*に対する菌の消失率は有意差が認められなかったものの、CFDN300mg群で*S.aureus*が全株消失していた。CFDNの分離菌に対するMIC分布では、CFDNのMICはピークが0.1~0.2 μ g/ml, 1.56 μ g/ml以下に74株中72株(97.3%)が分布しており、本試験での細菌学的効果を臨床的に裏付ける成績であると思われた。また、本試験で分離された*S.aureus*は51株でそのうちMRSAは3株(5.9%)のみであった。山田⁶⁾、島田⁷⁾、渡辺⁸⁾らの報告でみられるように近年、MRSAが増加し、特に膿、膿汁からの分離頻度が30%~40%と高く問題視されている。皮膚科領域における池田ら⁹⁾の成績も同様である。しかし、本試験におけるMRSAの分離頻度は5.9%と低いものであった。地域差、病院差があるものと考えられる。

有効性の検討成績をまとめると全体の臨床効果では3薬剤群間に差はなかったものの第II群でCFDN300mg群がCCL750mg群よりやや優れており、全般改善度、症状の各検討項目においてCFDN300mg群では概ねCFDN150mg群およびCCL750mg群と同等以上、一方CFDN150mg群ではCCL750mg群と優劣が相半ばしていた。さらに*S.aureus*検出例での有効率および*S.aureus*に対する菌消失率でもCFDN300mg群が高かったことから有効性の面では300mg/日が同疾患に対する臨床用量として適当であろうと考えられた。なお一般臨床試験における皮膚科領域全体の成績¹⁾においてもCFDN 1日150mg投与例の有効率は80.6% (29/36)、300mg投与例では94.9% (74/78)とCFDN300mg投与例の方が有効率が高く、300mg/日が適当であるとした結論を支持す

るものと考えられた。

一方、安全性の検討では副作用がCFDN150mg群2例(5.6%),CFDN300mg群2例(5.4%),CCL750mg群4例(11.4%)に認められ、臨床検査値異常変動はCFDN150mg群3例(11.5%),CFDN300mg群3例(9.4%)に認められたが、出現頻度に差はなく、また重篤なものもなかった。総合した概括安全度の比較でも差はみられず、CFDN150mg群とCFDN300mg群およびCCL750mg群で安全性はほぼ同等と考えられた。

以上より、浅在性化膿性疾患に対するCFDNの臨床用量としては1日300mgが適当と考えられ、同用量でCCLと同等以上の効果が期待されると考えられた。

最後に、第Ⅲ相比較試験において、対照薬との比較の上で特に確認したいCFDNの特徴は、本試験で優位性が示唆された*S.aureus*に対する細菌学的効果およびそれに伴った治療効果であろう。

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 cephalospolin, J.Antibiotics 41: 1873~1887, 1988
- 3) 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
- 4) 酒井克治編: 外科領域感染症, 1. 皮膚・軟部組織感染症 (荒田次郎) 123~134頁, 医薬ジャーナル社, 1986
- 5) 荒田次郎, 他(13施設): 急性皮膚感染症における Cefaclor vs Cephalexin の臨床比較検討. Chemotherapy 29: 267~279, 1981
- 6) 山田好則, 相川直樹, 高橋孝行, 石引久弥: MRSA 感染症・基礎と臨床, 外科領域における MRSA 感染症. Prog.Med.5: 2713~2717, 1985
- 7) 島田 馨: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)。日本臨床44: 2112~2121, 1986
- 8) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 井田士朗, 西岡きよ: 多剤耐性黄色ブドウ球菌分離率の病院間較差, 検体間較差及び β -lactamase 産生能との相関. Chemotherapy 35: 699~708, 1987
- 9) 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

CLINICAL DOSE-FINDING STUDY ON CEFDINIR IN SKIN AND SKIN STRUCTURE INFECTIONS

JIRÔ ARATA*, YASUO YAMAMOTO, MASAMI IKEDA and HIROYUKI TAMAKI

Department of Dermatology, Kochi Medical School

(*Present address : Department of Dermatology, Okayama University Medical School,*)

※ 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

YASUMASA ISHIBASHI, KEN IOZUMI, HIROYUKI YAMAO
and AKIHIKO ASAHINA

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

SHOTARO HARADA, HIROSHI NAKANISHI, YOON SUK HYANG
and TOSHIYUKI IGARASHI

Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

KUNIAKI OHARA

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

Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

HISASHI TAKAHASHI, SHINTARO HANAWA, HIDETO TAKAHAMA
and MEGUMI MATSUO

Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

MASANORI TAKESHIMA and TOSHIHIKO ABE

Department of Dermatology, Ogawa Red Cross Hospital

NOZOMI NOHARA and SATOSHI AKAGI

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

SHIGEO UMEMURA

Department of Dermatology, Okayama City Hospital

KAORU MIYOSHI, AKIHIRO NAKATSUKASA and HIROAKI MATSUI

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

AKIRA SAKUMA

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

KOICHI DEGUCHI

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

In order to find an appropriate clinical dose of cefdinir (CFDN), a new oral cephem antibiotic, in the treatment of skin and skin structure infections, we evaluated the efficacy and safety of the drug by comparing the clinical results of a CFDN 150mg group (n=37, CFDN 50mg t.i.d.), a CFDN 300mg group (n=38, CFDN 100mg t.i.d.) and a CCL 750mg group (n=36, cefaclor 250mg t.i.d.). The drug was given for 7 consecutive days. Of 111 patients, 101 (34 in the CFDN 150mg group, 34 in the CFDN 300mg group, 33 in the CCL 750mg group) were assessed for the efficacy and clinical usefulness of the drug, and 108 patients (36 in the CFDN 150mg group, 37 in the CFDN 300mg group and 35 in the CCL 750mg group) for the safety of the drug. Results were as follows.

1) The efficacy rates were 91.2% in the CFDN 150mg group, 88.2% in the CFDN 300mg group and 84.8% in the CCL 750mg group with no significant difference among the three groups.

2) As to general improvement rates classified by evaluation day (on day 3, 5 and 7 of treatment), the CFDN 300mg group was superior to the CFDN 150mg and CCL 750mg groups in some of the investigation items.

3) In the bacteriological evaluation, the eradication rates against *Staphylococcus aureus* were 80.0% in the CFDN 150mg group, 100% in the CFDN 300mg group and 83.3% in the CCL 750mg group. There was no significant difference among the three drug groups.

4) Side effects were noted in 2 cases (5.6%) of the CFDN 150mg group, 2 (5.4%) of the CFDN 300mg group, 4 (11.4%) of the CCL 750mg group. Abnormal laboratory findings were observed in 3 cases (eosinophilia 2, proteinuria 1) of the CFDN 150mg group, in 3 (eosinophilia 1, increase of GPT 1, glucosuria 1) of the CFDN 300mg group, and in none of the CCL 750mg group. No significant difference was observed among the three drug groups.

5) There was also no significant difference among the three drug groups in overall safety or clinical usefulness.

Our results showed that the CFDN 300mg group was slightly superior to the CFDN 150mg group and the CCL 750mg group in efficacy. There was, however, no difference in safety. We considered that a daily dose of 300mg of CFDN is the appropriate clinical dosage for skin and skin structure infections.