

## 浅在性化膿性疾患に対する cefditoren pivoxil と cefaclor との二重盲検比較試験成績

荒田 次郎<sup>1,2,5)</sup>・秋山 尚範・阿部 能子  
岡山大学医学部皮膚科学教室\*

石橋 康正<sup>2)</sup>・竹原 和彦・黒瀬 僧行  
朝比奈昭彦・皆見 春生  
東京大学医学部皮膚科学教室

原田昭太郎・中西 浩・安部 正瑞・小宮根眞弓  
関東通信病院皮膚科

富澤 尊儀・山田 耕次・渡部 義弘  
関東労災病院皮膚科

高橋 久<sup>2)</sup>・高浜 英人・牧田 絵美・今 秀子  
帝京大学医学部皮膚科学教室

西川 武二・原田 敬之・小野寺有子  
慶應義塾大学医学部皮膚科学教室

森 俊二・米田 和史・市來 善郎  
岐阜大学医学部皮膚科学教室

井 奈波 こと・鷲 見 烈  
岐阜市民病院皮膚科  
坂 昌 範  
羽島市民病院皮膚科

朝田 康夫<sup>2)</sup>・赤枝 民世・細川 宏・杉原 昭  
関西医科大学皮膚科学教室

増 田 理 恵・赤 井 容 子  
兵庫県立塚口病院皮膚科  
加 賀 美 潔  
京都第一赤十字病院皮膚科

三 好 薫・河内山 明  
川崎医科大学付属川崎病院皮膚科

梅 村 茂 夫  
岡山市立市民病院皮膚科

長 尾 洋  
岡山赤十字病院皮膚科

中 北 隆  
高松赤十字病院皮膚科

山 本 昇 壯・中 村 浩 二  
広島大学医学部皮膚科学教室

小 玉 肇・山 本 康 生

高知医科大学皮膚科学教室

堀 嘉 昭<sup>2)</sup>・桐生 美麿・安元慎一郎

九州大学医学部皮膚科学教室

矢 幡 敬・陣 内 恭 子

国家公務員等共済組合連合会浜の町病院皮膚科

佐 藤 恵 実 子

公立学校共済組合九州中央病院皮膚科

吉 田 彦 太 郎・山 本 憲 嗣

長崎大学医学部皮膚科学教室

大 野 ま さ き

健康保険諫早総合病院皮膚科

鳥 山 史

国立長崎中央病院皮膚科

田 代 正 昭・神 園 政 行

鹿児島大学医学部皮膚科学教室

田 中 豊<sup>3)</sup>

岡山大学教養部統計学教室

出 口 浩 一<sup>4)</sup>

東京総合臨床検査センター研究部

<sup>1)</sup> 治験総括医師, <sup>2)</sup> 判定委員

<sup>3)</sup> コントローラー, <sup>4)</sup> 細菌学的検査担当者

<sup>5)</sup> 論文執筆者

(平成4年7月6日受付・平成4年9月7日受理)

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の浅在性化膿性疾患に対する有効性, 安全性および有用性を癬・癬腫症・癬 (第II群) および蜂巣炎 (蜂窩織炎)・丹毒・表在性リンパ管 (節) 炎 (第IV群) の2つの疾患群を対象とし, cefaclor (CCL) を対照薬剤として, 二重盲検群間比較法により検討した。CDTR-PI は1回200 mg (力価) を朝, 昼, 夕の1日3回, CCL は1回250 mg (力価) を同様に1日3回食後経口投与した。有効性の解析対象例は145例 (CDTR-PI群73例, CCL群72例), 概括安全度の解析対象例は150例 (CDTR-PI群77例, CCL群73例), 有用性の解析対象例は147例 (CDTR-PI群75例, CCL群72例) となった。

1. 疾患群別臨床効果では, 第II群, 第IV群とも両薬剤群間に有意な差は認められなかった。また全症例でもCDTR-PI群が有効率97.3% (71/73), CCL群が90.3% (65/72) という結果であったが, 有意な差は認められなかった。

2. 5日後の全般改善度は, CDTR-PI群92.4% (61/66), CCL群84.8% (56/66) の改善率で, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

3. 副作用と臨床検査値異常を総合して判定した概括安全度では, CDTR-PI群87.0% (67/77), CCL群93.2% (68/73) の安全率で, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

4. 有用性の検討では, 有用率がCDTR-PI群90.7% (68/75), CCL群88.9% (64/72) で両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

5. 菌消失率はCDTR-PI群90.0% (36/40), CCL群91.2% (31/34)であり, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

6. 副作用, 臨床検査値異常変動の頻度はともに両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

以上より, CDTR-PIの浅在性化膿性疾患に対する有用性はCCLと同様に高いものであると考えられた。

**Key words:** cefditoren pivoxil, 浅在性化膿性疾患, 二重盲検比較試験, 臨床的検討

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) は明治製薬株式会社で合成された新しいエステル型経口セフェム剤であり, Fig. 1に示すような構造を持つプロドラッグである。本剤は内服後, 腸管壁のエステラーゼにより加水分解され, 抗菌活性本体であるCefditoren (CDTR) (Fig. 2) となって吸収される。CDTRはグラム陽性菌と陰性菌に幅広く抗菌活性を示し, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* に対する抗菌力は従来の経口セフェム剤と比較して優れている<sup>1-3)</sup>。

これまでに浅在性化膿性疾患112例に対する本剤の有効性が検討され, 81.3%の有効率が得られている<sup>1)</sup>。

浅在性化膿性疾患は抗菌薬の薬効評価に際して起炎菌, 病巣の経過および抗菌剤の治療効果から便宜的に以下の6つの疾患群に分類される。

第I群: 毛のう炎

第II群: 癬・癬腫症・癬

第III群: 伝染性膿痂疹

第IV群: 蜂巣炎 (蜂窩織炎)・丹毒・表在性リンパ管 (節) 炎

第V群: 皮下腫瘍・化膿性汗腺炎・感染性粉瘤・慢性膿皮症

第VI群: 二次感染

今回, CDTR-PIの皮膚科領域における有用性を客観的

に評価する目的で, それら6つの疾患群のうち, 代表的皮膚感染症であり抗生物質の治療効果の判定に最も通していると考えられる第II群 (癬・癬腫症・癬), 第IV群 (蜂巣炎 (蜂窩織炎)・丹毒・表在性リンパ管 (節) 炎) の2つの疾患群について, cefaclor (CCL) を対照として二重盲検群間比較試験を行ったので, その成績を報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 研究参加施設と研究期間

1991年3月から1992年1月までの期間に多施設 (25施設) による比較試験を実施した。

### 2. 対象疾患

浅在性化膿性疾患群 (第I~VI群) のうち, 評価の対象として比較的均質である以下の疾患群を対象とした。

第II群: 癬, 癬腫症, 癬

第IV群: 蜂巣炎 (蜂窩織炎), 丹毒, 表在性リンパ管 (節) 炎

### 3. 対象患者

16歳以上で, 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) 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) 重症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) 本試験開始前にCDTR-PIまたは, CCLが投与されていたもの

6) 起炎菌がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌 [(G)NF-GNR], 真菌等CDTR-PI, CCL共に耐性であることが明らかな感染症で, 試験薬剤の効果が期待しがたいもの

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

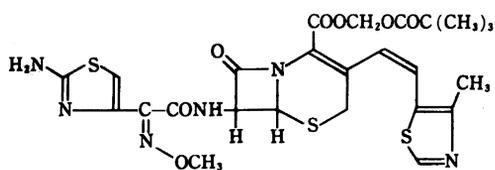


Fig. 1 Chemical structure of cefditoren pivoxil.

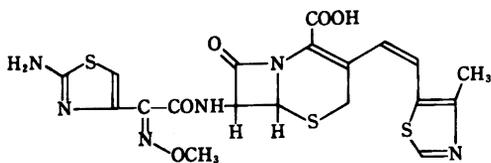


Fig. 2 Chemical structure of cefditoren.

- 9) 重篤な肝・腎機能障害を有するもの
- 10) 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のあるもの
- 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、患者または保護者に対し試験の内容等を十分に説明した上で、文書または口頭にて治験参加について自由意志による同意を得た。

#### 5. 試験方法

##### 1) 試験薬剤

被験薬の CDTR-PI 100 mg (力価) 錠と対照薬の CCL 250 mg (力価) カプセルは形状が異なるためダブルブリンダー法による二重盲検群間比較法で検討した。

i) CDTR-PI 100 mg 錠: 1 錠中 CDTR-PI 100 mg (力価) 含有の白色フィルムコート錠

ii) CDTR-PI プラセボ錠: CDTR-PI 100 mg 錠と同一外観の白色フィルムコート錠

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

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

##### 2) 薬剤の割りつけ

疾患群別の第II群は6症例分、第IV群は4症例分を1組とし、コントローラーにより各組ともCDTR-PI群とCCL群がそれぞれ3症例、2症例ずつとなるように無作為に割り付けられた。

なお、キーコードはコントローラーが密封保管した。

##### 3) 1日投与量と薬剤の包装

1日投与量は、CDTR-PI群でCDTR-PI 1日600 mg (朝、昼、夕の分3)、CCL群でCCL 1日750 mg (朝、昼、夕の分3)とした。

CDTR-PI群はCDTR-PI 100 mg 錠を2錠およびCCL プラセボカプセルを1カプセル、CCL群はCCL 250 mg カプセルを1カプセルおよびCDTR-PI プラセボ錠を2錠を1包としたものを1回量とし、3包を1日分として、第II群、第IV群とも7日分を紙箱に収めて1症例分とした。

CDTR-PI およびそのプラセボ錠は明治製薬株式会社が、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

薬剤は患者の受付順に、疾患群別に割り付けられた薬剤組番の若い順に1回1包を1日3回食後投与した。

##### 5) 投与期間

7日間連日投与とした。

#### 6. 品質試験および識別不能性

両群の識別不能性の確認はコントローラーが行い、無作為に割り付け後コントローラーが抜き取った試験薬剤および対照薬剤について星薬科大学薬剤学教室(永井恒司教授)にて崩壊試験、含量試験などを本試験前後に実施し、規格に適合することを確認した。プラセボについても同様に確認を行った。

#### 7. 併用薬剤および外科的処置

他の抗菌性薬剤(局所投与を含む)の併用は禁止し、ステロイド剤、解熱鎮痛消炎剤および消炎酵素剤など、薬剤の効果判定に影響をおよぼす薬剤の新たな併用は避けることとした。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、必ず調査表に記載することとした。

#### 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よいこととした。

- 1) 重篤な副作用・臨床検査値異常変動が出現し、投与継続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、投与継続が好ましくないと判断される場合
- 3) 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) 患者から中止の申し出があった場合
- 6) その他、主治医が投与継続不適当と判断した場合

ただし、投与を中止した場合は中止時に所定の評価、観察、細菌学的検査および臨床検査を行い、中止理由および所見などを記録することとした。

なお、試験期間中に来院しなくなった症例については試験期間中の服薬状況、症状、安全性などに関する追跡調査を可能な限り行った。

#### 9. 評価、観察および観察時期

##### 1) 評価、観察項目

###### (1) 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3段階で評価し調査表に記載した。

###### 1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症

###### (2) 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

###### (3) 体温・自覚症状

###### ① 体温は観察日の最高体温とした。

② 自覚症状・他覚所見の疾患群別の評価項目は次の通りとした。

第II群:硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 排膿

第IV群:硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹

自覚症状・他覚所見の程度は次の5段階で評価した。

0:なし, 1:軽度, 2:中等度, 3:高度, ③:高度から増悪した場合

#### (4) 全般改善度

観察日毎に投与前と比較した自覚症状・他覚所見の改善を次の6段階で評価した。

卍:治癒, 卍:著しく改善, 卍:改善, 卍:やや改善, 0:不変, ×:悪化

#### (5) 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時および終了時に膿・滲出液などの検体を採取し, ケンキポーター<sup>®</sup>にて東京総合臨床検査センター研究部(責任者:出口浩一)へ送付し, 一括して細菌の分離同定ならびにCDTRおよびCCLの最小発育阻止濃度(MIC:接種菌量 $10^6$  CFU/ml)を日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>に従い測定した。

なお, 略治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。

#### (6) 随伴症状

本試験開始後に随伴症状が発現した場合には, その種類, 程度, 発現日, 試験薬剤との関係, 投与継続の可否, 処置, 経過について調査し, 記録することとした。

なお, 症状の程度および試験薬剤との関係については下記の表示法に従って判定することとした。

#### <症状の程度>

重症:たとえば薬剤の投与をただちに中止して, 何らかの処置をせざるを得ない程強いもの

中等症:症状に対する処置を必要とする程度のもの

軽症:症状に対する処置を必要としない程度のもの

#### <試験薬剤との関係>

1. 明らかに関係あり
2. 多分関係あり
3. 関係あるかもしれない
4. 関係ないらしい
5. 関係なし

#### (7) 臨床検査

原則として投与開始前(投与開始7日前~投与開始日)と投与終了後(投与終了1日前~投与終了7日後)に下記の検査を実施した。異常変動がみられた場

合は, 原則として再検査を行い, 正常値あるいは投与前のレベルに回復するまで追跡調査することとした。

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

肝機能:S-GOT, S-GPT, Al-Pase など

腎機能:BUN, 血清クレアチニンなど

尿所見:蛋白, 糖, ウロビリノーゲンなど

異常変動の有無は, 当該施設の正常範囲, 測定誤差範囲および日本化学療法学会の「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」<sup>5)</sup>を参考として判定した。薬剤との関係については上記の副作用の項に記したと同様に5段階で評価した。

#### 2) 観察時期

原則として投与開始日, 投与開始3日後, 5日後および7日後の各時期に所定の評価, 観察を行った。

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, 評価日3日後の場合は観察日2日後, 4日後の優先順位で, 評価日5日後の場合は6日後で, 評価日7日後の場合は8日後で補填した。

全般改善度および自覚症状の評価日別解析にあたって所定観察日の観察が一部未実施の場合の取扱いは下記のとおりにした。

① 投与開始後の所定観察が未実施の場合で, 開始日観察を除いた当該観察日より以前の所定観察が実施されている場合には, その成績を当該観察日の成績とした。

② 3日後観察が未実施の場合は, 3日後観察は欠落とした。

投与開始3日後観察以降連続して未実施の場合は, それらの観察日は欠落とした。

③ 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等では, 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. 臨床評価

##### 1) 主治医判定

##### (1) 臨床効果

投与終了時(中止の場合はその時点)の全般改善度をもとに病期, 病勢, 治癒までの期間などを考慮に入れて, 総合的に

1. 著効(excellent), 2. 有効(good), 3. やや有効(fair), 4. 無効(poor), の4段階で判定した。

##### (2) 概括安全度

試験薬剤との因果関係が否定できない(試験薬剤と

の関係: 1~3) 副作用または臨床検査値の異常変動を総括し、試験薬剤の概括安全度を以下の4段階で判定した。

1. 安全 (safe): 副作用や臨床検査値の異常変動が認められないもの

2. ほぼ安全 (relatively safe): 副作用の出現や臨床検査値の異常変動が認められたが、試験薬剤の投与継続は可能であり、特別な対症療法も必要とせず、臨床的に特に問題とは考えられないもの

3. 安全性に問題あり (uncertain): 副作用の出現や臨床検査値の異常変動が認められ、試験薬剤の投与継続は可能であったが、対症療法を必要とするなど臨床的にやや問題ありと考えられるもの

4. 安全ではない (not safe): 副作用の出現や臨床検査値の異常変動が認められ、試験薬剤の投与を中止したか、または、中止すべきであったと考えられるもの

### (3) 有用性

主治医の判定により、有効性および概括安全度等を勘案して有用性を次の5段階で判定した。

1. きわめて有用 (remarkably useful)
2. 有用 (useful)
3. やや有効 (fairly useful)
4. 有用とは思われない (not useful)
5. 好ましくない (undesirable)

### 2) 委員会判定

主治医より提出された調査表をもとに、臨床効果、概括安全度および有用性について主治医判定の妥当性を検討し、さらに、細菌学的試験成績から、分離材料の適否を検討した上で、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 (eradicated)
2. 一部消失 (partially eradicated)
3. 菌交代 (replaced)
4. 不変 (persisting)
5. 不明 (unknown)

ただし、以下の場合には投与終了時細菌検査が未実施であっても細菌学的効果は「消失」として扱った。

① 投与終了時の全般改善度が「治癒」の症例

② 投与終了時に各疾患群で次の症状が「消失」となっていた症例

第II群: 自発痛、圧痛、腫脹、排膿

第IV群: 自発痛、圧痛、腫脹

### 11. コントローラー

田中 豊が担当し、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、キーコード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。

### 12. 解析対象例の検討

投与終了後、キーコード開封前に判定委員、コントローラーおよび細菌学的検査担当者による判定委員会を開催し、協議により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であっても副作用についての検討がなされていれば、概括安全度、有用性の判定は採用とした。判定委員は荒田次郎、石橋康正、高橋 久、朝田康夫および堀 嘉昭が担当し、細菌学的検査は出口浩一が担当した。

### 13. 解析

疾患群別に割付を行っ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。必須評価時期は、投与開始3, 5, 7日後の3時期としているが、そのうち主たる解析時期は、投与開始5日後とし、その他の解析計画についてはキーコード開封前にコントローラーと判定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)、分列表  $\chi^2$  検定、Fisher の直接確率法を用い、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、解析を行った。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、もっとも効果判定に適していると考えられる時期として5日後を主たる解析時期とした。開始日の自他覚症状の重症度の偏りの補正には拡張Mantel-Haenszel 法による検定を用いた。検定は両側5%水準とした。なお、一薬剤群5例未満の項目では検定を省略した。

## II. 結 果

### 1. 症例の内訳

総症例数159例 (CDTR-PI 群83例, CCL 群76例) であり、そのうち有効性解析対象例数は145例 (CDTR-PI 群73例, CCL 群72例)、概括安全度解析対象例数は150例 (CDTR-PI 群77例, CCL 群73例)、有用性解析対象例数147例 (CDTR-PI 群75例, CCL 群72例) であった。

有効性解析から不採用になった症例は、対象外疾患2例 (CDRT-PI 群1例, CCL 群1例)、患者条件が不適当 (主治医自身が服用) 1例 (CDTR-PI 群1

Table 1. General patients characteristics

		Cefditoren pivoxil	Cefaclor	Statistical test
		73	72	
Sex	male	43	37	NS (Fisher's test, P=0.406)
	female	30	35	
Age	14-19 (yrs)	5	6	NS (U-test, P=0.426)
	20-29	7	14	
	30-39	16	14	
	40-49	18	9	
	50-59	9	11	
	60-69	8	10	
	70-79	8	8	
	80-83	2	0	
In/out patient	inpatient	2	1	NS (Fisher's test, P=0.239)
	outpatient	67	71	
	in→out	1	0	
	out→in	3	0	
Severity	severe	14	7	NS (U-test, P=0.074)
	moderate	46	46	
	mild	13	19	
Disease group	II	46	47	NS (Fisher's test, P=0.863)
	IV	27	25	
Complication	no	37	44	NS (Fisher's test, P=0.243)
	yes	36	28	
Concurrent drug	no	50	52	NS (Fisher's test, P=0.717)
	yes	23	20	
Surgical intervention	no	54	57	NS (Fisher's test, P=0.557)
	yes	19	15	
Disease state at first visit	remarkably aggravating	18	14	NS (U-test, P=0.408)
	aggravating	46	47	
	stationary	9	11	
Antibiotics prior to test drug administration	no	68	71	NS (Fisher's test, P=0.209)
	yes	5	1	
Duration of treatment	within 3 days	2	4	NS (U-test, P=0.730)
	4~7 days	70	66	
	8 days	1	2	
Location of lesion	head·face	20	23	NS ( $\chi^2$ -test, P=0.397)
	neck	6	7	
	trunk	17	18	
	hand	1	3	
	arm	4	5	
	foot	6	2	
	leg	14	6	
	2 sites or more	5	8	

例), 初回診療以降来院しなかった8例 (CDTR-PI群5例, CCL群3例), 薬効評価に影響をおよぼすと考えられる抗生物質併用例1例 (CDTR-PI群1例) および副作用により中止した2例 (CDTR-PI群2例) であった。

なお, 投与開始時の細菌学的検査でMRSA, (G) NF-GNRが分離された症例についても, 分離菌の同定結果の判明は投与開始後であり, また, 後者については原因菌かどうか不明の点もあって, 本試験の解析対象に組み入れることとし, 別途層別して解析することとした。また, 14歳の男子への投与が1例あったが, 父親の同意を得ていたこと, 体重53kgであったことより, 主治医の判断で投与された。本症例も本試験の解析対象に組み入れることとした。

## 2. 背景因子

### 1) 患者の背景因子

Table 1に示したように患者の背景因子には両薬剤群間に有意な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 2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 3に示した。菌種およびその分離頻度において両薬剤間に有意な偏りは認められなかった。菌検出率はCDTR-PI群で78.1% (57/73), CCL群で62.5% (45/72)であり, その内訳はTable 3に示すとおりであった。なお, *Staphylococcus epidermidis*が両薬剤群において1例ずつに検出

されたが, 以後の検討では, *S. epidermidis*はCoagulase-negative staphylococci (CNS)に含めて解析した。

## 3. 臨床効果

### 1) 疾患群別臨床効果 (Table 4)

疾患群別の臨床効果をTable 4に示した。疾患群別の臨床効果の分布では両薬剤群間に有意な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。臨床効果について疾患群による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, 以下では単純和の結果のみを示すこととした。

### 2) 臨床効果 (Table 5)

臨床効果はTable 5に示すとおりであった。両疾患群を併合した臨床効果の分布では両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

## 4. 概括安全度 (Table 6)

Table 6に概括安全度を示した。両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

## 5. 有用性 (Table 7)

結果はTable 7に示したとおりで, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

## 6. 疾患別臨床効果 (Table 8)

Table 8に示したように, 第II群および第IV群のいずれの疾患においても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

Table 2. Distribution of disease

Disease		No. of patients		$\chi^2$ -test
		cefditoren pivoxil	cefaclor	
II	furuncle	31	37	NS (P=0.436)
	furunculosis	11	8	
	carbuncle	4	2	
subtotal		46	47	
IV	cellulitis	16	9	NS (P=0.149)
	erysipelas	7	7	
	lymphangitis · lymphadenitis	4	9	
subtotal		27	25	
Total		73	72	

Table 3. Microorganisms isolated before treatment

	Organism	Cefditoren pivoxil	Cefaclor	Statistical test
Monomicrobial isolation	Gram-positive cocci (GPC)	43	36	NS <sup>1)</sup> (P=0.426)
	<i>S. aureus</i>	28	23	
	<i>S. epidermidis</i>	0	1	
	CNS	13	8	
	<i>S. pyogenes</i>	0	1	
	<i>S. agalactiae</i>	1	0	
	<i>S. carnis</i>	1	0	
	<i>Streptococcus</i> sp.	0	1	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	0	2	
	Gram-negative rods (GNR)	1	1	NS <sup>2)</sup> (P=0.985)
	<i>E. coli</i>	1	0	
	<i>K. oxytoca</i>	0	1	
	Anaerobes	1	1	NS <sup>3)</sup> (P=0.610)
<i>P. acnes</i>	1	1		
	subtotal	45	38	
Polymicrobial isolation	<i>S. aureus</i> with others (S)	6	2	NS <sup>4)</sup> (P=0.645)
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	3	2	
	<i>S. aureus</i> + <i>S. agalactiae</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	0	
	<i>S. aureus</i> + <i>E. aerogenes</i>	1	0	
	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	0	
	CNS with others (C)	1	2	
	CNS + <i>S. pyogenes</i>	0	1	
	CNS + <i>S. carnis</i>	1	0	
	CNS + <i>P. magnus</i> + <i>E. corrodens</i>	0	1	
	<i>S. aureus</i> - CNS with/without others (S·C)	2	1	
	<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>	1	0	
	<i>S. aureus</i> + CNS	1	1	
	Others	3	2	
	<i>S. carnis</i> + <i>S. marcescens</i> + <i>P. aeruginosa</i>	0	1	
	<i>Corynebacterium</i> sp. + <i>B. bivius</i>	1	0	
	<i>E. coli</i> + <i>Bacteroides</i> sp.	1	0	
	<i>E. aerogenes</i> + <i>P. aeruginosa</i>	0	1	
<i>B. ovatus</i> + <i>Micrococcus</i> sp.	1	0		
	subtotal	12	7	
	Total	57	45	

CNS: coagulase negative staphylococci

<sup>1)</sup> Distribution of organisms in monomicrobial isolates ( $\chi^2$ -test)<sup>2)</sup> Distribution of GPC, GNR and anaerobes ( $\chi^2$ -test)<sup>3)</sup> Distribution of organisms in monomicrobial and polymicrobial isolates (Fisher's test)<sup>4)</sup> Distribution of S, C, SC and others ( $\chi^2$ -test)

Table 4. Overall efficacy in each disease group

Disease group	Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate* (%)	U-test
			excellent	good	fair	poor		
II	cefditoren pivoxil	46	24	20	2	0	95.7	NS (P=0.386)
	cefactor	47	21	22	2	2	91.5	
IV	cefditoren pivoxil	27	13	14	0	0	100	NS (P=0.665)
	cefactor	25	12	10	2	1	88.0	

Breslow-Day test: NS

\* excellent+good/no. of patients

Table 5. Overall efficacy in all patients

Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate* (%)	U-test
		excellent	good	fair	poor		
Cefditoren pivoxil	73	37	34	2	0	97.3	NS (P=0.335)
Cefactor	72	33	32	4	3	90.3	

\* excellent+good/no. of patients

Table 6. Overall safety

Drug	No. of patients	Overall safety				U-test
		safe (safety rate* %)	relatively safe	uncertain	not safe	
Cefditoren pivoxil	77	67 (87.0)	6	2	2	NS (P=0.209)
			(13.0)			
Cefactor	73	68 (93.2)	3	2	0	
			(6.8)			

\* safe/no. of patients

Table 7. Clinical usefulness

Drug	No. of patients	Clinical usefulness					≥‡ (%)	U-test
		‡	‡	+	-	×		
Cefditoren pivoxil	75	34	34	5	1	1	90.7	NS (P=0.724)
Cefactor	72	31	33	5	3	0	88.9	

‡: remarkably useful †: useful +: fairly useful -: not useful ×: undesirable

## 7. 患者背景別臨床効果

第II群, 第IV群および両疾患群を併合した臨床効果について, 感染症重症度別, 開始時病勢別, 合併症・基礎疾患の有無別, 外科的処置の有無別に, 背景因子

別層別解析を行ったが, いずれにおいても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

## 8. 分離菌別臨床効果 (Table 9)

分離菌別臨床効果においては両薬剤群間に有意な差

Table 8. Overall efficacy in each disease

Disease	Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate* (%)	U-test	
			excellent	good	fair	poor			
II	furuncle	cefditoren pivoxil	31	15	15	1	0	96.8	NS (P=0.418)
		cefaclor	37	15	19	1	2	91.9	
	furunculosis	cefditoren pivoxil	11	7	3	1	0	90.9	NS (P=0.724)
		cefaclor	8	6	1	1	0	7/8	
	carbuncle	cefditoren pivoxil	4	2	2	0	0	4/4	-
		cefaclor	2	0	2	0	0	2/2	
IV	cellulitis	cefditoren pivoxil	16	7	9	0	0	100	NS (P=0.456)
		cefaclor	9	3	5	1	0	8/9	
	erysipelas	cefditoren pivoxil	7	3	4	0	0	7/7	NS (P=0.513)
		cefaclor	7	5	1	0	1	6/7	
	lymphangitis	cefditoren pivoxil	4	3	1	0	0	4/4	-
	lymphadenitis	cefaclor	9	4	4	1	0	8/9	

\* excellent+good/no. of patients

は認められなかった。

#### 9. 疾患群別評価日別全般改善度 (Table 10)

5日後全般改善度(改善以上)について検討した結果, 第II群, 第IV群, 両疾患の併合群において, いずれも両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 10. 疾患群別評価日別自己覚症状の経過

##### 1) 第II群

各症状の程度の分布は投与前, 評価日5日後とも両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

##### 2) 第IV群

投与前の硬結の程度の分布がCDTR-PI群において重症方向に有意に偏っていたが, その他の症状では投与前, 評価日5日後とも両薬剤群間で有意な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IV群の臨床効果を拡張 Mantel-Haenszel 法による検定により補正を施したが, 両薬剤群間でやはり有意な差は認められなかった。

#### 11. 分離菌に対するCDTRおよびCCLの最小発育阻止濃度(MIC)の分布(Figs. 3~5)

投与開始時に分離されたMICが測定された全分離菌(Fig. 3), *S. aureus* (Fig. 4)のいずれに対してもCDTR, CCLのMICの分布で両薬剤群間に有意な偏りは認められなかったが, CNSについては, CCL

群に比し, CDTR-PI群において, CDTRおよびCCLのMICの高い菌株の分離頻度が有意に高かった( $P < 0.05$ , Fig. 5)。全分離菌117株に対するCDTRのMICは $\leq 0.025 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークが $0.39 \mu\text{g/ml}$ で $\text{MIC}_{50}$ および $\text{MIC}_{80}$ はそれぞれ $0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。CCLのMICは $0.1 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ で $\text{MIC}_{50}$ および $\text{MIC}_{80}$ はそれぞれ $3.13 \mu\text{g/ml}$ ,  $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

*S. aureus* 59株に対するCDTRのMICは $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し,  $\text{MIC}_{50}$ および $\text{MIC}_{80}$ はそれぞれ $0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , CCLのMICは $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し,  $\text{MIC}_{50}$ および $\text{MIC}_{80}$ はそれぞれ $6.25 \mu\text{g/ml}$ ,  $50 \mu\text{g/ml}$ であり, CDTRが4~5管優れたMICを示した。

また*S. aureus*に対するmethicillin (DMPPC)のMICが $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上のMRSAは14株(CDTR-PI群7株, CCL群7株)が分離され, 分離頻度は23.7%であった。

CNS 27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CDTRがCCLに比し2~4管優れたMICを示した。

#### 12. 細菌学的効果 (Table 11)

細菌学的効果は両薬剤群間に有意な差は認められな

Table 9. Overall efficacy classified by microorganisms

Organism	Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate* (%)	U-test
			excellent	good	fair	poor		
<i>S. aureus</i>	cefditoren pivoxil	28	15	12	1	0	96.4	NS
	cefactor	23	11	11	1	0	95.7	(P=0.691)
CNS	cefditoren pivoxil	13	7	5	1	0	92.3	NS
	cefactor	9	3	5	1	0	8/9	(P=0.394)
Mono-microbial others	cefditoren pivoxil	4	2	2	0	0	4/4	—
	cefactor	6	3	3	0	0	6/6	—
subtotal	cefditoren pivoxil	45	24	19	2	0	95.6	NS
	cefactor	38	17	19	2	0	94.7	(P=0.451)
<i>S. aureus</i> with others	cefditoren pivoxil	6	4	2	0	0	6/6	—
	cefactor	2	2	0	0	0	2/2	—
CNS with others	cefditoren pivoxil	1	0	1	0	0	1/1	—
	cefactor	2	2	0	0	0	2/2	—
<i>S. aureus</i> + CNS with/without others	cefditoren pivoxil	2	1	1	0	0	2/2	—
	cefactor	1	0	1	0	0	1/1	—
Poly-microbial others	cefditoren pivoxil	3	0	3	0	0	3/3	—
	cefactor	2	1	1	0	0	2/2	—
subtotal	cefditoren pivoxil	12	5	7	0	0	100	NS
	cefactor	7	5	2	0	0	7/7	(P=0.242)
Total	cefditoren pivoxil	57	29	26	2	0	96.5	NS
	cefactor	45	22	21	2	0	96.6	(P=0.819)

CNS: coagulase negative staphylococci, \* excellent + good/no. of patients

Table 10. General improvement rate in each disease group

Disease group	Evaluation day	Drug	No. of patients	General improvement rate						U-test	
				###	##	+	0	×	× (%)		
II	3	cefditoren pivoxil	34	1	8	17	6	2	0	0	/
		cefaclor	38	5	6	18	7	0	2	0	
	5	cefditoren pivoxil	41	8	17	12	4	0	0	0	NS (P=0.527)
		cefaclor	43	10	11	17	2	0	3	0	
	7	cefditoren pivoxil	46	18	17	9	2	0	0	0	/
		cefaclor	47	18	19	6	2	1	1	0	
IV	3	cefditoren pivoxil	19	1	6	9	2	1	0	0	/
		cefaclor	19	0	6	5	6	2	0	0	
	5	cefditoren pivoxil	25	5	9	10	1	0	0	0	NS (P=0.136)
		cefaclor	23	2	8	8	3	2	0	0	
	7	cefditoren pivoxil	27	10	10	7	0	0	0	0	/
		cefaclor	25	9	9	5	1	1	0	0	
Total	3	cefditoren pivoxil	53	2	14	26	8	3	0	0	/
		cefaclor	57	5	12	23	13	2	2	0	
	5	cefditoren pivoxil	66	13	26	22	5	0	0	0	NS (P=0.165)
		cefaclor	66	12	19	25	5	2	3	0	
	7	cefditoren pivoxil	73	28	27	16	2	0	0	0	/
		cefaclor	72	27	28	11	3	2	1	0	

###: cured, ##: remarkably improved, +: improved, #: fairly improved, 0: unchanged, ×: aggravated

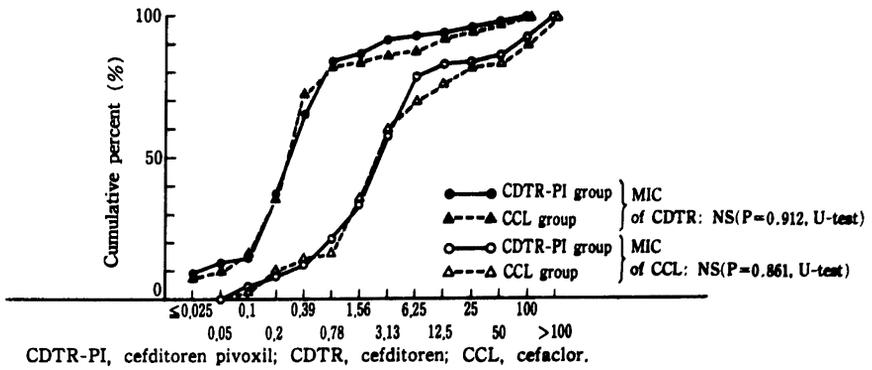


Fig. 3 Sensitivity distribution of all isolated organisms ( $10^6$  CFU/ml).

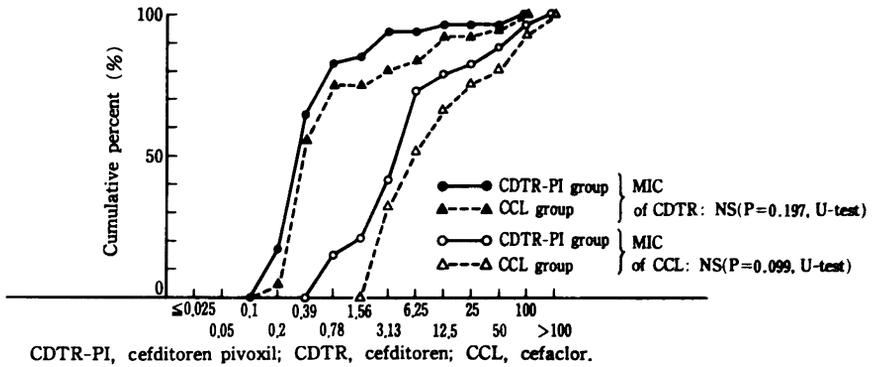


Fig. 4 Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* ( $10^6$  CFU/ml).

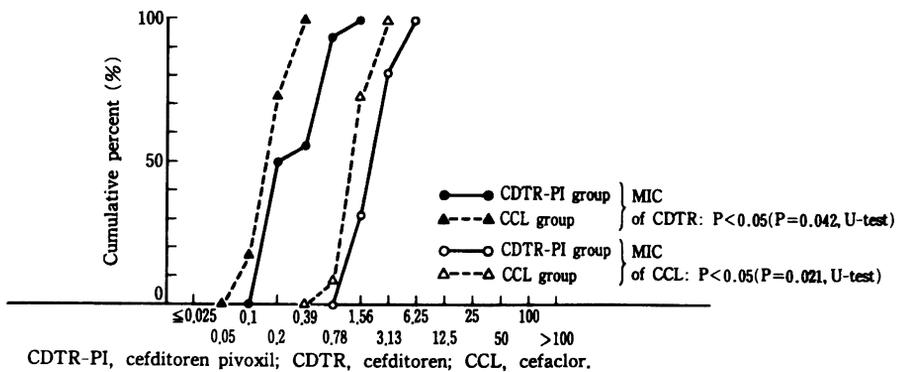


Fig. 5 Sensitivity distribution of Coagulase-negative-staphylococci (CNS) ( $10^6$  CFU/ml).

Table 11. Bacteriological effect

Organism	Drug	No. of Patients	Bacteriological effect				Eradication rate* (%)	Fisher's-test
			eradicated	replaced	Partially eradicated	persisting		
<i>S. aureus</i> with/without others	cefditoren pivoxil	25	22	0	0	3	88.0	NS (P=0.617)
	cefaclor	20	19	0	0	1	95.0	
CNS with/without others	cefditoren pivoxil	11	8	2	0	1	90.9	NS (P=0.546)
	cefaclor	8	6	0	0	2	6/8	
<i>S. aureus</i> + CNS with/without others	cefditoren pivoxil	1	1	0	0	0	1/1	-
	cefaclor	1	1	0	0	0	1/1	
others	cefditoren pivoxil	3	3	0	0	0	3/3	-
	cefaclor	5	5	0	0	0	5/5	
Total	cefditoren pivoxil	40	34	2	0	4	90.0	NS (P=1.000)
	cefaclor	34	31	0	0	3	91.2	

CNS: Coagulase negative staphylococci, \* eradicated+replaced/no. of patients

かった (Table 11)。菌種別の消長においても、*S. aureus* の消失率、全分離菌株の消失率でも両薬剤群間に有意な差は認められなかった。MRSA を除いた層別解析を行った結果でも両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

### 13. 副作用 (Table 12)

副作用の発現頻度は Table 12 に示すとおりであり、両薬剤群間に有意な差は認められなかった。副作用の種類は Table 12 に示したように消化器症状が主なものであった。投与中止例は CDTR-PI 群に 2 例認められたが副作用の程度は軽症ないし中等症であった。

### 14. 臨床検査値異常 (Table 13)

異常変動の発現例は CDTR-PI 群 3.0% (2/67)、CCL 群 6.3% (4/63) で、両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

内訳は Table 13 に示したように、特に臨床上的問題となるものはなかった。

## III. 考 察

CDTR-PI の *S. aureus* に対する MIC 分布のピークは 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、*S. pyogenes* に対する MIC 分布のピークは  $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$  にある<sup>1)</sup>。CNS に対しては、MIC 分布のピークは 0.2  $\mu\text{g/ml}$  にあるが、MIC は広く分布している<sup>1)</sup>。MRSA に対しては抗菌力を有していない<sup>1,3)</sup>。

健康成人における本剤 100 mg および 200 mg 食後

内服時の最高血中濃度はそれぞれ 1.48, 2.56  $\mu\text{g/ml}$ 、AUC は 3.63, 8.56  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  で、 $T_{1/2}$  は 0.79, 1.17 h と報告されている<sup>1)</sup>。

皮膚組織移行については、ラットでは血中濃度のピークである投与 2~4 時間後に、血中濃度の 7.1~9.8%、ヒトでは 200 mg 内服 2 時間後に 0.10~0.36  $\mu\text{g/ml}$  を示し、血清中濃度の約 6.5~15% であった<sup>6)</sup>。

本剤は皮膚科領域浅在性化膿性疾患に対する後期第二相試験において、100 mg または 200 mg 1 日 3 回投与を中心に検討され、有効率は前者で 80.3% (61/76)、後者で 88.9% (24/27)、*S. aureus* の消失率では、100 mg 1 日 3 回投与群で 81.8% (18/22)、200 mg 1 日 3 回投与群で 90.9% (10/11) といずれの投与量においても優れた成績であった<sup>1)</sup>。

血中濃度、皮膚組織移行のデータを勘案し、また後期第二相試験で有効率、消失率ともにやや優れた 1 回 200 mg 1 日 3 回投与を本試験の投与量とした。

対照薬としては、本剤と同じ経口セフェム系薬剤で、皮膚科領域で汎用されている CCL を適当と考えた。投与量は CCL の承認された常用量 1 回 250 mg 1 日 3 回とした。CCL の吸収は食事により  $C_{\text{max}}$  が低くなり、 $T_{\text{max}}$  が延長する傾向を示すが AUC はほとんど変わらず、食事による CCL の吸収効率に対する影響は少ないと考えられている<sup>7)</sup>。食後に投与すること

Table 12. Side effects

Drug	Total No. of patients evaluated	No. of patients with side effect	No. of drop outs due to side effect	Patients with side effect						
				sex	age (yrs)	symptoms	severity	occurrence on day	relation to test drug	administration
Cefditoren pivoxil	77	9 (11.7%) <sup>1)</sup>	2 <sup>2)</sup>	M	56	heavy feeling in stomach	mild	2	probable	withdrawn
				F	38	loose stool · stomach discomfort	mild	1	probable	reduced
				F	31	nausea · loose stool*	mild · moderate*	1	probable	continued
				F	39	feeling of abdominal distension	moderate	2	probable	continued
				F	25	stomach discomfort	mild	2	possible	continued
				M	41	nausea	moderate	1	probable	withdrawn
				M	40	watery stool	mild	2	definite	reduced
				F	20	loose stool	mild	2	probable	continued
				M	31	loose stool	mild	2	probable	continued
				Cefaclor	73	2 (2.7%) <sup>1)</sup>	0 <sup>2)</sup>	M	54	diarrhea
F	33	thirst	severe					2	definite	reduced

<sup>1)</sup> incidence of side effects. NS (Fisher's-test P=0.057)<sup>2)</sup> incidence of side effects. NS (Fisher's-test P=0.497)

Table 13. Abnormal laboratory findings

	Cefditoren pivoxil		Cefaclor	
Total no. of patients evaluated	67		63	
No. of patients with abnormal laboratory findings	2 (3.0%) #		4 (6.3%) #	
Parameters (before→after)	S-GPT ↑** (76→162) →63 <sup>1)</sup>	1	Eosino ↑ (3→9)**→5 <sup>1)</sup> (5→13)**→2 <sup>1)</sup>	2
	urinary protein ↑ (-→+)***	1	S-GPT ↑ (30→53)*** (27→56)*→30 <sup>1)</sup>	2

# incidence of abnormal laboratory findings: NS (Fisher's-test P=0.430)

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

<sup>1)</sup> follow up

により患者のコンプライアンスも守られやすいことから、本試験においては両薬剤とも食後に投与することとした。

本剤やCCLなどの*S. aureus*や*S. pyogenes*に抗菌力を有する経口セフェム剤の評価をより正確に行うには、急性皮膚感染症の代表的疾患であり、背景因子のバラツキが少なく、*S. aureus*などのグラム陽性球菌に対する抗菌力がほぼそのまま臨床効果に反映される第II群、第IV群がもっとも適していると考えられた。

患者の背景因子、疾患分布、分離菌の分布については、両薬剤群間に偏りがなく、両薬剤の比較解析をすすめるに支障がないと考えられた。疾患群別臨床効果は、第II群、第IV群とも有意な差は認められなかった。Breslow-Day検定により検討したところ、両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。

臨床効果の比較(CDTR-PI群97.3%、CCL群90.3%)では、CDTR-PI群の有効率が高かったが、両薬剤群間に有意な差はなかった( $p=0.335$ )。両薬剤とも優れた効果を発揮したといえる。

過去においてCCLを対照薬としたcefдинirの臨床用量検討試験<sup>8)</sup>および二重盲検比較試験<sup>9)</sup>、BMY-28100の二重盲検比較試験<sup>10)</sup>におけるCCLの第II群と第IV群をあわせた有効率はそれぞれ84.8%<sup>8)</sup>、80.8%<sup>9)</sup>、92.9%<sup>10)</sup>であり、CCLが現在でもかなりの有効性を有する薬剤であることを示している、対照薬として妥当であったと考えられる。

今回の試験ではあらかじめ、両薬剤の薬効比較のための全般改善度の主たる評価日として投与開始5日後を設定した。過去に実施された同様の試験<sup>8-10)</sup>の成績より、3日後ではまだ改善途中であり、5日後には薬効がほぼ明瞭になっており、薬効の評価日としては5日後が適していると考えたためである。

5日後の全般改善度(CDTR-PI群92.4%、CCL群84.8%)は、CDTR-PI群の改善率が高かったが、有意な差はなかった( $p=0.165$ )。症状別に比較検討した結果でも両薬剤群間に有意な差は認められなかった。皮膚科領域感染症においてももっとも重要な菌種である*S. aureus*単独菌検出例における臨床効果は、両薬剤群間に有意な差は認められなかった( $p=0.691$ )。現在皮膚科領域感染症において分離される*S. aureus*には多剤耐性化の傾向が強いと報告されている<sup>11-13)</sup>。本試験では、投与前に分離された*S. aureus* 59株のうち、MRSAは23.7% (14株:CDTR-PI群7株、CCL群7株)であった。この検出率は現在の皮膚科外来でのMRSA検出率<sup>14)</sup>の平均的なものであろう。菌種別の消長では、*S. aureus*の菌消失率はCDTR-PI群88.5% (23/26)、CCL群95.2% (20/21)であり、MRSAを除くとCDTR-PI群95.5% (21/22)、CCL群93.8% (15/16)の菌消失率となったが、いずれにおいても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。基礎的データから予想されたように、皮膚感染症に対してCDTR-PIがCCLと同様の有効性を示すことが証明されたといえる。

安全性の検討では、副作用の発現率はCDTR-PI

群に高く、臨床検査値異常変動はCCL群にやや多かったが有意な差はなかった。(副作用:  $p=0.057$ , 臨床検査値:  $p=0.430$ )。副作用中止例はCDTR-PI群に2例認められ、CCL群には認められなかったが両薬剤群間で有意な差はなかった ( $p=0.497$ )。副作用については内容的にも重篤なものはなく、また臨床検査値異常変動についても臨床問題となるものもなく、両薬剤とも安全な薬剤と考えられた。有効性と安全性を総合的に勘案した有用性も両薬剤同等と考えられる成績であった。

以上の成績から、CDTR-PI 200 mg 1日3回内服は、浅在性化膿性疾患の治療において有効性、安全性、有用性ともに高く、CCL 250 mg 1日3回内服と同等の価値を有するものと考えられた。

#### 文 献

- 1) 第39回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. ME 1207, 東京, 1991
- 2) Sakagami K, Atsumi K, Tamura A, Yoshida T, Nishihata K, Fukatsu S: Synthesis and oral activity of ME 1207, a new orally active cephalosporin. *J. Antibiotics* 43: 1047~1050, 1990
- 3) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro and in vivo antibacterial activities of ME 1207, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. agents chemother.* 32: 1421~1426, 1988
- 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) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準. *Chemotherapy* 39: 687~688, 1991
- 6) 秋山尚範, 鳥越利加子, 山田 琢, 阿部能子, 下江敏生, 神崎寛子, 三好 薫, 中務晶弘, 中北 隆, 西原修美, 梅村茂夫, 片山治子, 赤木 理, 荒田次郎: 皮膚科領域におけるME 1207の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 40 (S-2): 619~623, 1992
- 7) 斉藤 玲, 加弥康道, 石川清文, 上村裕樹, 小田柿榮之輔, 富沢慶須美, 中山一朗, 木下与四男: Cefaclor; 体内動態および臨床効果. *Chemotherapy* 27 (S-7): 175~191, 1979
- 8) 荒田次郎, 他 (13施設): 浅在性化膿性疾患に対するCefdinirの臨床用量検討試験成績. *Chemotherapy* 37: 996~1015, 1989
- 9) 荒田次郎, 他 (23施設): 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. *Chemotherapy* 37 (S-2): 1016~1041, 1989
- 10) 荒田次郎, 他 (15施設): 浅在性皮膚化膿性疾患に対するBMY-28100とcefaclorの二重盲検比較試験. *Chemotherapy* 38: 1119~1146, 1990
- 11) 荒田次郎: 皮膚科領域の一般細菌感染症と抗生物質療法. *日本医事新報* 3289: 12~18, 1987
- 12) 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
- 13) 秋山尚範, 山田 琢, 下江敏生, 神崎寛子, 荒田次郎: 皮膚科領域における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況について. *Chemotherapy* 38: 9~20, 1991
- 14) 下江敏生, 鳥越利加子, 山田 琢, 阿部能子, 神崎寛子, 秋山尚範, 荒田次郎: 皮膚科領域における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況について (続報). *Chemotherapy* 39: 782~790, 1991

A double blind comparative study of cefditoren pivoxil versus cefaclor in  
treatment of skin and skin structure infections

Jirō Arata<sup>1,2,5)</sup>, Hisanori Akiyama and Yoshiko Abe

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

Yasumasa Ishibashi<sup>2)</sup>, Kazuhiko Takehara, Nobuyuki Kurose,  
Akihiko Asahina and Haruo Minami

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Shōtarō Harada, Hiroshi Nakanishi, Masazumi Abe  
and Mayumi Komine

Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

Takanori Tomizawa, Kōji Yamada and Yoshihiro Watanabe

Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

Hisashi Takahashi<sup>2)</sup>, Hideto Takahama, Emi Makita  
and Hideko Kon

Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

Takeji Nishikawa, Takashi Harada and Yūko Onodera

Department of Dermatology, Keio University School of Medicine

Shunji Mori, Kazufumi Yoneda and Yoshirō Ichiki

Department of Dermatology, School of Medicine, Gifu University

Koto Inaba and Atsushi Sumi

Department of Dermatology, Gifu City Hospital

Masanori Ban

Department of Dermatology, Hashima Municipal Hospital

Yasuo Asada<sup>2)</sup>, Tamiyo Akaeda, Hiroshi Hosokawa  
and Akira Sugihara

Department of Dermatology, Kansai Medical University

Rie Masuda and Yōko Akai

Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

Kiyoshi Kagami

Department of Dermatology, Kyoto First Red Cross Hospital

Kaoru Miyoshi and Akira Kōchiyama

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Shigeo Umemura

Department of Dermatology, Okayama City Hospital

Yoh Nagao

Department of Dermatology, Okayama Red Cross Hospital

**Takashi Nakakita**

Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

**Shoso Yamamoto and Koji Nakamura**

Department of Dermatology, Hiroshima University School of Medicine

**Yasuo Yamamoto and Hajime Kodama**

Department of Dermatology, Kochi Medical School

**Yoshiaki Hori<sup>2)</sup>, Yoshimaro Kiryū and Shin-ichirō Yasumoto**

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

**Takashi Yahata and Kyoko Jinnai**

Department of Dermatology, Hamanomachi General Hospital

**Emiko Satō**Department of Dermatology, Kyushu Central Hospital of the Mutual Aid  
Association of Public School Teachers**Hikotarō Yoshida and Noritsugu Yamamoto**

Department of Dermatology, School of Medicine, Nagasaki University

**Masaki Ohno**

Division of Dermatology, Isahaya Insurance General Hospital

**Fumi Toriyama**

Division of Dermatology, Nagasaki Chuo National Hospital

**Masaaki Tashiro and Masayuki Kamizono**

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

**Yutaka Tanaka<sup>3)</sup>**

Department of Statistics, College of Liberal Arts and Sciences, Okayama University

**Kōichi Deguchi<sup>4)</sup>**

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

<sup>1)</sup> Chief investigator<sup>2)</sup> Evaluation committee member<sup>3)</sup> Controller<sup>4)</sup> Bacteriological investigator<sup>5)</sup> Author

We performed a multicenter double-blind clinical trial to compare cefditoren pivoxil (CDTR-PI), a new oral cephem antibiotic, with cefaclor (CCL) in the treatment of skin and skin structure infections (furuncle, furunculosis, carbuncle, cellulitis, erysipelas, lymphangitis and lymphadenitis). CDTR-PI was given orally in a dose of 200 mg three times a day, and CCL in a dose of 250 mg three times a day. One hundred fifty-nine patients were randomly assigned to receive either CDTR-PI (83 patients) or CCL (76 patients). One hundred forty-five of these patients (CDTR-PI, 73; CCL, 72) were evaluated in terms of efficacy, 150 (CDTR-PI, 77; CCL, 73) in terms of overall safety, and 147 (CDTR-PI, 75; CCL, 72) in terms of clinical usefulness.

1. No significant differences were detected in the efficacy rates between the two drug groups. The overall efficacy rate was 97.3% (71/73) for the CDTR-PI group and 90.3% (65/72) for the CCL group.

2. The global improvement rate after 5 days of treatment was 92.4% (61/66) for the CDTR-PI group and 84.8% (56/66) for the CCL group, with no significant difference between the two drug groups.

3. The safety rate was 87.0% (67/77) for the CDTR-PI group and 93.2% (68/73) for the CCL group, with no significant difference between the two drug groups.

4. The clinical usefulness rate was 90.7% (68/75) for the CDTR-PI group and 88.9% (64/72) for the CCL group, with no significant difference between the two drug groups.

5. The bacteriological response rate was 90.0% (36/40) for the CDTR-PI group and 91.2% (31/34) for the CCL group, with no significant difference between the two drug groups.

6. The side effect incidence was 11.7% (9/77) for the CDTR-PI group and 2.7% (2/73) for the CCL group, with no significant difference between the two drug groups. Abnormal laboratory values were noted in 2 patients in the CDTR-PI group and in 4 patients in the CCL group, with no significant difference between the two drug groups.

We conclude that CDTR-PI is as effective, safe and useful as CCL in the treatment of skin and skin structure infections.