

皮膚科領域における cefditoren pivoxil 第三相試験成績

荒田 次郎^{1,2,4)}・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²⁾・竹原 和彦・今門 純久・黒瀬 信行
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²⁾・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²⁾・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

矢野 貴彦

広島市立安佐市民病院皮膚科

小玉 肇・山本 康生

高知医科大学皮膚科学教室

堀 嘉昭²⁾・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

出口 浩一³⁾

東京総合臨床検査センター研究部

¹⁾ 治験総括医師

²⁾ 判定委員

³⁾ 細菌学的検査担当者

⁴⁾ 論文執筆者

(平成4年8月3日受付・平成4年10月8日受理)

新規の経口セフェム系抗菌薬である cefditoren pivoxil の浅在性化膿性疾患に対する有効性および安全性を検討した。対象患者は第I群の毛のう炎42例、尋常性毛瘡1例、第III群の伝染性膿痂疹10例、第V群の皮下膿瘍12例、化膿性汗腺炎3例、感染性粉瘤30例、慢性膿皮症2例、第VI群の二次感染48例であった。薬剤は原則として1回100または200mgを1日3回、3~10日間投与した(原則として第I群、第III群および第VI群は7日間、第V群は10日間投与とした)。疾患群別の臨床効果は第I群では著効17例、有効18例、やや有効3例、無効5例で、有効率(有効以上)81.4%、第III群では著効7例、有効2例、やや有効1例で、有効率90.0%、第V群では著効22例、有効17例、やや有効5例、無効3例で有効率83.0%、および第VI群では著効17例、有効19例、やや有効7例、無効5例で有効率75.0%であった。4つの疾患群をあわせた有効率は80.4%(119/148)であった。細菌学的効果は108株中93株が消失し、消失率は86.1%であった。副作用は解析対象症例159例中9例(5.7%)に認められたが、主に消化器症状であった。臨床検査値異常変動の発現は127例中13例(10.2%)に認められたが、臨床上添に問題となるものはなかった。

Key words: CDTR-PI, 浅在性化膿性疾患, 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規な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. 1) 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¹⁻³⁾。

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¹⁾。

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第 I～VI 群までの 6 つの疾患群に分類される。これらのうち第 II 群 (癰・癰腫症・癰)、第 IV 群 (蜂巣炎 (蜂窩織炎)・丹毒・表在性リンパ管 (節) 炎) については、別途 cefaclor (CCL) を対照薬とした比較試験を実施しており、本試験においてはより幅広く CDTR-PI の有効性および安全性を検討する目的で他の 4 つの疾患群を対象として、多施設共同研究による臨床第三相試験を行ったので、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 1991 年 12 月までの期間に 26 施設による多施設共同試験を実施した。

2. 対象疾患

6 つの浅在性化膿性疾患群のうち、次の疾患群を対象とした。

第 I 群: 毛のう炎 (毛包炎)

第 III 群: 伝染性膿痂疹

第 V 群: 皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤, 慢性膿皮症

第 VI 群: 二次感染 (急性のものに限る)

3. 対象患者

年齢は 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) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、CDTR-PI 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) CDTR-PI 投与前に他の抗菌薬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) 本剤に耐性の菌種による感染症で、効果が期待し難いもの
- 6) セフェム系およびペニシリン系抗菌薬に対するアレルギー既往歴を有するもの
- 7) 重篤な肝・腎機能障害を有するもの
- 8) 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
- 9) その他担当医が不相当と認めたもの

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治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

投与量・投与方法は、原則として 1 回 100 または 200 mg (力価) を 1 日 3 回食後経口投与することとした。

投与期間は、原則として 3～10 日とした (第 I 群、第 III 群および第 VI 群は 7 日間、第 V 群は 10 日間とした)。

原則として他の抗菌薬 (局所投与を含む)、ステロイド剤、消炎鎮痛剤および消炎酵素剤など CDTR-PI の効果判定に影響を与える薬剤の併用は避けることとした。

6. 評価、観察項目および観察時期

原則として第 I 群、第 III 群および第 VI 群では投与開始日、投与開始 3 日後、5 日後および 7 日後に、第 V 群では投与開始日、投与開始 3 日後、5 日後、7 日後および 10 日後に以下の自他覚所見を観察することとした。

第 I 群: 丘疹, 膿疱, 硬結

第 III 群: 発赤, 水疱, びらん, 発疹新生

第 V 群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 排膿

第 VI 群: 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 膿苔付着, 滲出液

所定の投与期間 (第 I, III および VI 群は 7 日間、第 V 群は 10 日間) を越えた症例の臨床効果および細菌学的効果の判定の取扱いとしては、投与期間が所定投与期間より 1 日延長した例についてはそのまま採用することとし、所定投与期間より 2 日以上延長した症例

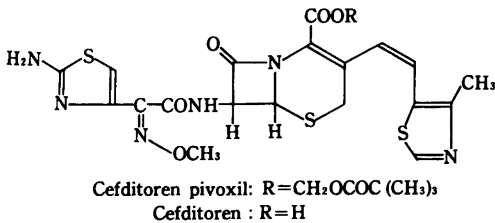


Fig. 1. Chemical structure of cefditoren pivoxil and cefditoren.

では最終観察日からさかのぼり所定期間内の一番最後の観察日の症状にもとづいて判定することとした。

なお、自覚症状の評価日別解析にあたっては、所定の観察日に観察が行われていなくて、その前後に成績がある場合には、それで補填することとし、第I群、第III群および第VI群では評価日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、9日後の優先順位で補填した。

また、第V群では、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、評価日10日後の場合は、9日後、11日後、12日後の優先順位で補填した。

7. 細菌学的検査

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し、東京総合臨床検査センター研究部(責任者:出口浩一)にて、一括して細菌の分離同定ならびに最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法に従い 10^6 CFU/ml接種、および嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法に従い 10^8 CFU/ml接種にて測定した^{4,5)}。

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。

8. 随伴症状

CDTR-PI投与開始後に随伴症状が発現した場合に

は、その症状、程度、発現日、対症療法、転帰を調査し、原則としてこれらの症状は消失するまで追跡調査し、消失日を記録した。また、CDTR-PIと随伴症状との因果関係を、患者の状態、既往歴、併用薬、投薬と発症との時間的關係などを勘案して判定した。

9. 臨床検査

原則としてCDTR-PI投与前・(中)・終了後に下記の検査を可能な限り実施した。

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

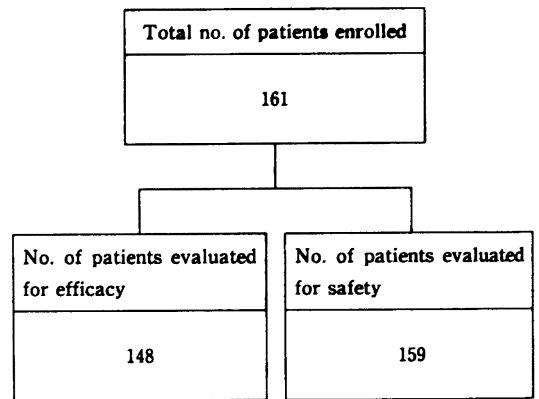


Fig. 2. Number of patients.

Table 1. Patients excluded from evaluation of efficacy and overall safety

Reason	Efficacy	Overall safety
Disease not indicated in protocol	1	
Concurrent use of other antibiotic	3	
Additional use of corticosteroid	1	
No revisit to hospital	2	2
Therapeutic noncompliance	1	
Protocol deviation (observation day)	3	
Discontinued due to side effects (administration less than 3 days)	1	
Evaluation influenced by surgical intervention	1	
Total	13	2

なお、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」⁹⁾を参考に判定した。

10. 臨床評価

1) 臨床効果

自他覚所見の改善度を指標とし、病期、病勢、治癒までの期間などを考慮に入れて、臨床効果を 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) 判定委員会

主治医より提出された調査表をもとに、臨床効果、安全性について主治医判定の妥当性を検討し、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段階で判定を行った。

1. 消失 (eradicated)
2. 一部消失 (partially eradicated)

Table 2. General characteristics of patients

Total no. of patients		148
Sex	male	95
	female	53
Age	range (yrs): 16-80	
	mean±SD : 39.9±16.8	
In/out patient	inpatient	5
	outpatient	142
	out→in	1
Severity	severe	11
	moderate	110
	mild	27
Disease group ¹⁾	I	43
	III	10
	V	47
	VI	48
Surgical intervention	no	116
	yes	32
Disease state at first visit	remarkably aggravating	29
	aggravating	112
	stationary	7
Antibiotics prior to CDTR-PI administration	no	135
	yes	12
	unknown	1
Daily dose	100×3	91
	200×3	49
	others	8

¹⁾ I : folliculitis, sycosis vulgaris

III: impetigo contagiosa

V: subcutaneous abscess, hidradenitis suppurativa, infected atheroma, other chronic pyodermas

VI: secondary infection

CDTR-PI: cefditoren pivoxil

- 3. 菌交代 (replaced)
- 4. 不変 (persisting)
- 5. 不明 (unknown)

ただし、投与終了時に各疾患群で次の症状が「消失」となっていた場合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。

第I群 丘疹, 膿疱

第II群 水疱, びらん, 発疹新生

第V群 自発痛, 圧痛, 腫脹, 排膿

第VI群 膿苔付着, 滲出液

11. 解析対象例の検討

投与終了後に判定委員および細菌学的検査担当者に

よる判定委員会を開催し、解析対象例を決定した。

判定委員は荒田次郎, 高橋 久, 石橋康正, 朝田康夫および堀 嘉昭が担当し、細菌学的検査は主に出口浩一が担当した。

II. 結 果

1. 症例の内訳

症例の内訳を Fig. 2 に、解析対象外症例の内訳を Table 1 に示した。

2. 患者の背景因子

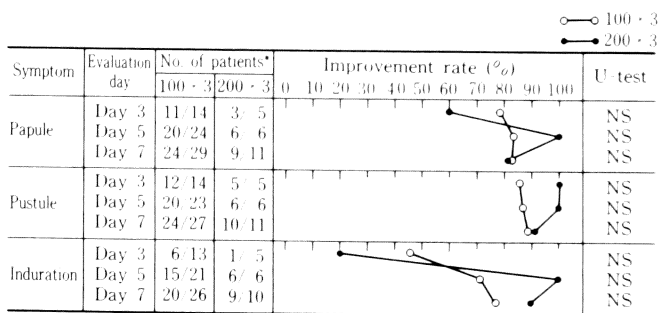
有効性解析対象症例の背景因子を Table 2 に示した。

3. 臨床効果

Table 3. Efficacy in each disease

Disease	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate* (%)	
		excellent	good	fair	poor		
I	folliculitis	42	17	18	3	4	83.3
	sycosis vulgaris	1	0	0	0	1	0/1
	subtotal	43	17	18	3	5	81.4
III	impetigo contagiosa	10	7	2	1	0	90.0
V	subcutaneous abscess	12	6	5	1	0	91.7
	hidradenitis suppurativa	3	3	0	0	0	3/3
	infected atheroma	30	12	11	4	3	76.7
	chronic pyoderma	2	1	1	0	0	2/2
subtotal	47	22	17	5	3	83.0	
VI	secondary infection	48	17	19	7	5	75.0
Total		148	63	56	16	13	80.4

* excellent+good/no. of patients



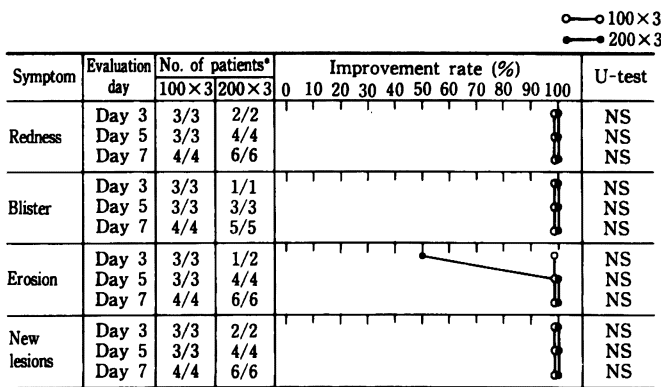
*patients improved/no. of patients evaluated

Fig. 3. Improvement of each symptom and sign in group I.

Table 4. Efficacy in each disease classified by daily dose

Disease	No. of patients	Daily dose (mg×times)			Efficacy rate* (%)	
		100×3	200×3	other		
I	folliculitis	42	23/28	9/11	3/3	83.3
	syccosis vulgaris	1	0/1			0/1
	subtotal	43	23/29 (79.3)	9/11 (81.8)	3/3	81.4
III	impetigo contagiosa	10	3/4	6/6		90.0
	subtotal	10	3/4	6/6		90.0
V	subcutaneous abscess	12	4/5	6/6	1/1	91.7
	hidradenitis suppurativa	3	1/1	2/2		3/3
	infected atheroma	30	12/18	8/9	3/3	76.7
	chronic pyoderma	2	2/2			2/2
	subtotal	47	19/26 (73.1)	16/17 (94.1)	4/4	83.0
VI	secondary infection	48	20/32	15/15	1/1	75.0
	subtotal	48	20/32 (62.5)	15/15 (100)	1/1	75.0
Total (%)		148	65/91 (71.4)	46/49 (93.9)	8/8	80.4

* excellent+good/no. of patients



*patients improved/no. of patients evaluated

Fig. 4. Improvement of each symptom and sign in group III.

Table 5. Efficacy by organism

Organism		No. of patients	Efficacy				Efficacy rate* (%)	
			excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial	<i>S. aureus</i>	50	25	17	5	3	84.0	
	CNS	23	10	8 ¹⁾	1	4	78.3	
	others	13	5	4	2	2	69.2	
	subtotal	86	40	29	8	9	80.2	
Polymicrobial	2 species	<i>S. aureus</i> with others	11	3	5	2	1	72.7
		CNS with others	10	4 ²⁾	5 ³⁾	1	0	90.0
		others	2	2	0	0	0	2/2
		subtotal	23	9	10	3	1	82.6
	3 species or more	<i>S. aureus</i> with others	4	2	2	0	0	4/4
		<i>S. aureus</i> + CNS with others	1	0	1	0	0	1/1
		others	1	1	0	0	0	1/1
		subtotal	6	3	3	0	0	6/6
	Total		115	52	42	11	10	81.7

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

¹⁾ including 1 patient with "*Staphylococcus* sp."

²⁾ including 1 patient with "*S. epidermidis* + *S. hominis*"

³⁾ including 1 patient with "*S. epidermidis* + *S. haemolyticus*"

Table 6. Sensitivity distribution of isolates (10⁶ CFU/ml)

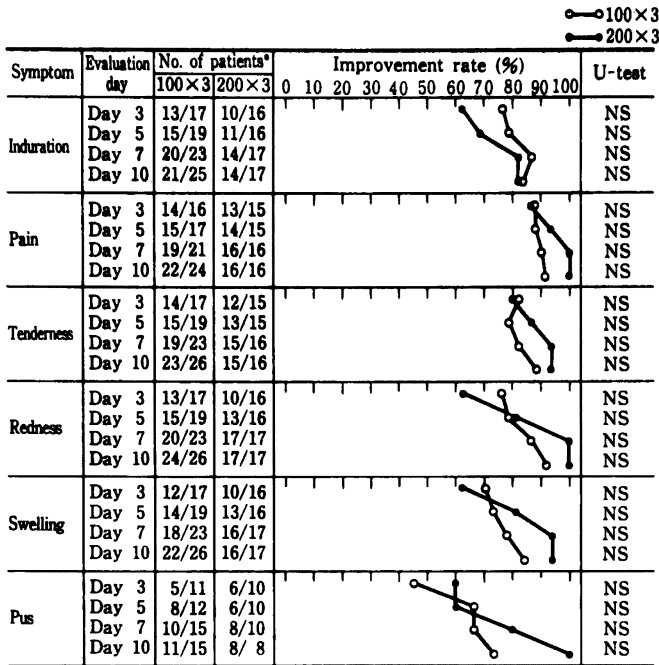
Organism	MIC of cefditoren ($\mu\text{g/ml}$)														No. of strains
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. aureus</i> ¹⁾			2	7	45	7	1*		1*		1*	2*			66
CNS ²⁾		1	5	14	7	7		2							36
others	16	4	3	2	4	2	3	1		4	7	2			48
Total ³⁾	16	5	10	23	56	16	4	3	1	4	8	4			150

¹⁾ MIC₅₀: 0.39 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀: 0.39 $\mu\text{g/ml}$, peak of MIC distribution: 0.39 $\mu\text{g/ml}$

²⁾ MIC₅₀: 0.2 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀: 0.78 $\mu\text{g/ml}$, peak of MIC distribution: 0.2 $\mu\text{g/ml}$

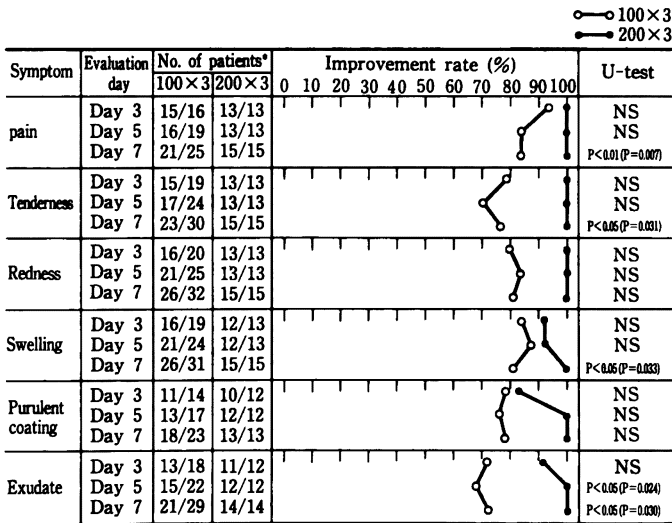
³⁾ MIC₅₀: 0.39 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀: 0.78 $\mu\text{g/ml}$, peak of MIC distribution: 0.39 $\mu\text{g/ml}$

* MRSA (MIC of methicillin: ≥ 6.25 $\mu\text{g/ml}$)



*patients improved/no. of patients evaluated

Fig. 5. Improvement of each symptom and sign in group V.



*patients improved/no. of patients evaluated

Fig. 6. Improvement of each symptom and sign in group VI.

(1) 疾患別臨床効果 (Table 3)

疾患群別の臨床効果を Table 3 に示した。

(2) 1日投与量別臨床効果 (Table 4)

結果は Table 4 に示すとおりであった。

(3) 分離菌別臨床効果 (Table 5)

投与前に菌が検出された115例における有効率は81.7% (94/115) であった (Table 5)。

(4) 疾患群別自覚症状の経過

各疾患群別に、各評価日の自覚症状程度を投与前と比較した自覚症状の改善度の経過を Figs. 3~6 に示した。解析にあたっては、各評価日における症状程度の観察がない場合または投与前からの症状の推移が「なし→なし」の場合は、検討母数から除いて改善率を算出した。

4. 細菌学的効果

投与前分離菌株151株のうち、MICが測定された

S. aureus 66株, Coagulase-negative staphylococci (CNS) 36株, および他の菌を含めた計150株に対するCDTRのMIC分布を Table 6 に示した。

S. aureus 66株のうちmethicillin (DMPPC)のMICが6.25 µg/ml以上のmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)は5株が分離され、分離頻度は7.6%であった。

細菌学的効果等の解析にあたっては、投与前に単独菌検出例から分離された *Staphylococcus* sp. 1株, 複数菌検出例 (2菌種検出) から分離された *Staphylococcus epidermidis* 3株, *Staphylococcus haemolyticus* 2株, *Staphylococcus hominis* 1株はCNSに含めた。

細菌学的効果は Table 7 に示したように、全体での菌消失率は81.9% (68/83) であった。単独菌検出例の主要菌種の菌消失率は *S. aureus* では75.7% (28/

Table 7. Bacteriological response

Organism		No. of Patients	Bacteriological response				Eradication rate* (%)	
			eradicated	replaced	partially eradicated	persisting		
Monomicrobial	<i>S. aureus</i>	37	28	0	0	9	75.7	
	CNS	16	12 ¹⁾	0	0	4	75.0	
	others	10	7	1	0	2	80.0	
	subtotal	63	47	1	0	15	76.2	
Polymicrobial	2 species	<i>S. aureus</i> with others	8	7	1	0	0	8/8
		CNS with others	7	7 ²⁾	0	0	0	7/7
		others	1	1	0	0	0	1/1
	subtotal	16	15	1	0	0	100	
	3 species or more	<i>S. aureus</i> with others	2	2	0	0	0	2/2
		<i>S. aureus</i> + CNS with others	1	1	0	0	0	1/1
		others	1	1	0	0	0	1/1
subtotal	4	4	0	0	0	4/4		
Total		83	66	2	0	15	81.9	

CNS: Coagulase-negative staphylococci

* eradicated+replaced/no. of patients

¹⁾ including 1 patient with *Staphylococcus* sp.

²⁾ including 1 patient with "*S. epidermidis* + *S. haemolyticus*" and 1 patient with "*S. epidermidis* + *S. hominis*"

Table 8. Bacteriological response in each disease group

Organism	Disease group	No. of Patients	Bacteriological response				Eradication rate* (%)
			eradicated	replaced	partially eradicated	persisting	
Monomicrobial	I	18	17 ¹⁾	0	0	1	94.4
	III	5	4	0	0	1	4/5
	V	19	15	0	0	4	78.9
	VI	21	11	1	0	9	57.1
Polymicrobial	I	2	2	0	0	0	2/2
	III	2	2	0	0	0	2/2
	V	3	3	0	0	0	3/3
	VI	13	12 ²⁾	1	0	0	100
Total		83	66	2	0	15	81.9

CNS: Coagulase-negative staphylococci

* eradicated+replaced/no. of patients

¹⁾ including 1 patient with *Staphylococcus* sp.

²⁾ including 1 patient with "*S. epidermidis* + *S. haemolyticus*" and 1 patient with "*S. epidermidis* + *S. hominis*"

37), CNSでは75.0% (12/16)であった。なお、疾患群別の細菌学的効果はTable 8のとおりであった。

複数菌として検出されたものも含めて各菌種別の菌消失率をみると、グラム陽性菌では *S. aureus* 81.3% (39/48), CNS 84.6% (22/26), グラム陽性菌の合計では86.0% (80/93) およびグラム陰性菌86.7% (13/15) であり、合計では86.1% (93/108) の菌消失率であった (Table 9)。

投与後出現菌にはCNS 4株, *Enterococcus faecalis* 1株, *Propionibacterium acnes* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株の計7株が認められた。

5. 副作用 (Table 10)

副作用の発現は159例中9例 (5.7%) に認められ、その内訳はTable 10に示したように主に消化器症状であり、いずれも投与中あるいは投与中止後すみやかに消失し、特に臨床上問題と考えられるものはなかった。

6. 臨床検査値異常変動 (Table 11)

臨床検査値異常変動の発現はTable 11に示したように127例中13例 (10.2%) に認められたが、特に臨床上問題となるものはなかった。

III. 考 察

CDTR-PIの抗菌活性体CDTRはグラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有するが、特にグ

ラム陽性菌の *S. aureus*, CNS, *S. pyogenes* に対して優れた抗菌力を示し¹⁻³⁾, *S. aureus* に対するMICの分布のピークは0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$, *S. pyogenes* に対するMICの分布のピークは $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ にある¹⁾。CNSに対しては、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¹⁾。MRSAに対する抗菌力は劣っている^{1,3)}。

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¹⁾。

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⁷⁾。

このような基礎的成績から、本剤は皮膚科領域の感染症の治療にも有用な薬剤となると考えられ、臨床試験を進めた。

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) であり、途中で用量を変更した症例では66.7% (6/9) であった。*S. aureus*

Table 9. Bacteriological response classified by MIC of ceftitoren

Organism	No. of strains	Eradication* of bacteria															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	NT**		
<i>S. aureus</i>	48		0/1	0/2	6/6	25/30	4/5	1/1		1/1					1/2			39/48 (81.3)
CNS	26		0/1	2/3	8/8 ¹⁾	5/7 ²⁾	4/4 ³⁾			2/2								22/26 (84.6)
<i>S. pyogenes</i>	5	5/5																5/5
<i>S. agalactiae</i>	3		1/1	2/2														3/3
<i>E. faecalis</i>	3									1/1				1/1				3/3
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1/1																1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.	4	2/2	1/1		1/1													4/4
<i>P. acnes</i>	2	1/1	1/1															2/2
<i>L. acidophilus</i>	1							1/1										1/1
Subtotal	93	9/9	3/4	4/7	14/14	31/38	8/9	2/2	3/3	1/1	1/1	1/1	1/1	2/3			1/1	80/93 (86.0)
<i>E. coli</i>	1					1/1												1/1
<i>K. oxytoca</i>	2				1/1			1/1										2/2
<i>E. aerogenes</i>	1					1/1												1/1
<i>E. cloacae</i>	3				1/1	1/1	1/1	1/1										3/3
<i>P. mirabilis</i>	1		1/1															1/1
<i>P. aeruginosa</i>	6													3/5	1/1			4/6
<i>A. calcoaceticus</i>	1										1/1							1/1
Subtotal	15		1/1		1/1	3/3	1/1	2/2			1/1			1/1				13/15 (86.7)
Total	108	9/9	4/5	4/7	15/15	34/41	9/10	4/4	3/3	1/1	2/2	4/6	3/4				1/1	93/108 (86.1)

* No. of strains eradicated/no. of strains

** MIC was not tested

¹⁾ including 2 strains of *S. epidermidis*²⁾ including 1 strain of *S. hominis*³⁾ including 1 strain of *S. haemolyticus*⁴⁾ including 1 strain of *Staphylococcus* sp.

Table 10. Side effects

Total no. of patients evaluated	No. of patients with side effects	No. of drop outs due to side effects	Patients with side effect						
			sex	age (yrs)	symptoms	severity	occurrence on day	relation to CDTR-PI	administration
159	9 (5.7%)	3 (1.9%)	M	29	diarrhea	mild	1	probable	reduced
			F	48	diarrhea	mild	3	probable	continued
			F	70	frequent bowel movements	mild	0	probable	continued
			F	20	stomach discomfort	moderate	1	definite	continued
			F	23	general discomfort	moderate	1	probable	discontinued
			M	26	nausea · head discomfort*	severe · mild*	1	definite	discontinued
			F	20	erythema	mild	2	possible	discontinued
			M	49	oral aphthae	mild	3	probable	continued
			F	59	loose stools	mild	1	possible	continued

CDTR-PI: cefditoren pivoxil.

の消失率は、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) の成績であった¹⁾。

第II群の疾患である癩、癩腫症、癩および第IV群の疾患である蜂巣炎(蜂窩織炎)、丹毒、表在性リンパ管(節)炎については、別途、CCLを対照とした比較試験による薬効評価を実施したので、本試験においては、幅広く皮膚科領域の細菌感染症に対する有効性、安全性を評価する目的で上記を除く第I, III, V, VI群の疾患を対象として一般臨床試験を実施した。

総症例数161例に投与され、有効性解析対象例数は148例、安全性解析対象例数は159例であった。

得られた臨床成績は、CDTR-PIの後期第二相試験の成績¹⁾や類薬の治験における第I群、第III群、第V群および第VI群における臨床成績^{8,9)}とほぼ同じであった。

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が¹⁰⁻¹²⁾、本試験の採用例では、投与前に分離されMICが測定された *S. aureus* 66株のうち methicillin に対するMICが6.25 µg/ml以上のMRSAは5株であり、その分離頻度は7.6%と低かった。MRSAの

分離頻度の比較的高い第II群、第IV群¹⁰⁻¹²⁾が今回の対象疾患となっていないことが関係しているかもしれない。

細菌学的効果では、単独菌検出例での菌消失率が、第I群、第III群に比べ、第V群で78.9% (15/19)、第VI群で57.1% (12/21)と低かったが、この結果はこれらの疾患群が慢性の経過をとる疾患が多い群であることを反映しているのかもしれない。

安全性の検討では、臨床上特に問題となるものはなかった。

以上の成績から、CDTR-PI 100 mg または 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用な薬剤になりうると考えられた。

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

Phase III study of cefditoren pivoxil in dermatology

Jirô Arata^{1,2,4)}, Hisanori Akiyama and Yoshiko Abe

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

Yasumasa Ishibashi²⁾, Kazuhiko Takehara, Sumihisa Imakado
and Nobuyuki Kurose

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Shotaro Harada, Hiroshi Nakanishi, Masazumi Abe
and Mayumi Komine

Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

Takanori Tomizawa, Koji Yamada and Yoshihiro Watabe

Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

Hisashi Takahashi²⁾, Hideto Takahama, Emi Makita
and Hideko Kon

Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

Takeji Nishikawa, Takashi Harada and Yûko Onodera

Department of Dermatology, Keio University School of Medicine

Shunji Mori, Kazufumi Yoneda and Yoshirô 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 Asada²⁾, Tamiyo Akaeda, Hiroshi Hosokawa
and Akira Sugihara

Department of Dermatology, Kansai Medical University

Rie Masuda and Yôko Akai

Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

Kiyoshi Kagami

Department of Dermatology, Kyoto First Red Cross Hospital

Kaoru Miyoshi and Akira Kôchiyama

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

Takahiko Yano

Department of Dermatology, Hiroshima City Asa Municipal Hospital

Hajime Kodama and Yasuo Yamamoto

Department of Dermatology, Kochi Medical School

Yoshiaki Hori²⁾, Hiromaro 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

Hikotaro Yoshida and Kenshi 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

Kohichi Deguchi³⁾

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

¹⁾ Chief investigator, ²⁾ Evaluation committee member,

³⁾ Bacteriological investigator, ⁴⁾ Author

The clinical efficacy and safety of cefditoren pivoxil (CDTR-PI), a new oral cephem antibiotic, were evaluated in the treatment of skin and skin structure infections in a multicenter study. Forty-two patients with folliculitis, 1 with sycosis vulgaris, 10 with impetigo contagiosa, 12 with subcutaneous abscess, 3 with hidradenitis suppurativa, 30 with infected atheroma, 2 with chronic pyoderma, and 48 with secondary infection were evaluated for efficacy of this agent. CDTR-PI was given orally in a dose of 100 or 200 mg three times a day for 3–10 days. The overall efficacy rate was 80.4% (119/148). The bacteriological response rate was 86.1% (93/108). The incidence of side effects was 5.7% (9/159), and abnormal laboratory values were noted in 13 of 127 patients (10.2%). These results suggest that CDTR-PI is an effective, safe and useful drug in the treatment of skin and skin structure infections.