

【臨床試験】

皮膚科領域感染症に対する telithromycin の臨床評価

cefdinir を対照薬とした第 III 相二重盲検比較試験

荒田 次郎¹⁾・清水 宏²⁾・渡辺 晋一³⁾・宮地 良樹⁴⁾・岩月 啓氏⁵⁾
古江 増隆⁶⁾・小野 真⁷⁾・佐藤 智秀⁷⁾・岩崎 甫⁷⁾

¹⁾ 洋友会中島病院*²⁾ 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学³⁾ 帝京大学医学部皮膚科学⁴⁾ 京都大学大学院医学研究科皮膚科学⁵⁾ 岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚・粘膜・結合織学⁶⁾ 九州大学大学院医学研究院皮膚科学⁷⁾ アベンティス ファーマ株式会社

(平成 16 年 12 月 16 日受付・平成 17 年 1 月 18 日受理)

経口ケトライド系抗菌薬である telithromycin (TEL) の皮膚科領域感染症に対する有効性及び安全性を検討するため, cefdinir (CFDN) を対照薬とした二重盲検, 無作為化, 最小化割り付け, 並行群間, 非劣性比較試験を実施した。深在性皮膚感染症を対象疾患として, TEL は 1 回 600 mg, 1 日 1 回 (TEL 群), CFDN は 1 回 100 mg, 1 日 3 回 (CFDN 群) いずれも 5 日間投与とした。

1. 臨床効果

臨床効果解析対象 228 例に対する有効率は, TEL 群 88.9% (104/117), CFDN 群 82.9% (92/111), 両群の有効率の差 (TEL 群 - CFDN 群) とその両側 95% 信頼区間は 6.0% [- 3.9, 15.9] で, 当該区間の下限値が非劣性限界値 - 15% を上回ったことから, 臨床効果における TEL の CFDN に対する非劣性が検証された。

2. 細菌学的効果

細菌学的効果解析対象 223 例のうち判定可能であった 143 例における消失率は, TEL 群 98.6% (71/72), CFDN 群 93.0% (66/71) で, 投与前分離菌 216 株の菌消失率は TEL 群 100.0% (114/114), CFDN 群 94.1% (96/102) であった。

3. 安全性

安全性解析対象 245 例のうち有害事象の発現が不明であった 3 例を除く 242 例における副作用発現率は, TEL 群 30.6% (37/121), CFDN 群 35.5% (43/121) であり, 両群間に有意差は認められなかった (Fisher 直接確率検定 $p = 0.495$)。

以上の成績より, TEL 1 回 600 mg 1 日 1 回 5 日間投与は皮膚科領域感染症の治療に対し, 高い臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

Key words: telithromycin, cefdinir, skin and soft tissue infection, phase III clinical study

Telithromycin (TEL) は, アベンティス ファーマ社が開発した世界初のケトライド系抗菌薬である。化学構造は, マクロラクトン環の 1 位にアミノブチリダゾール基, 8 位にケトン基および 11 位にメトキシ基を有しており, ケトライドの名称は 8 位のケトン基に由来している¹⁾ (Fig. 1)。

TEL は本邦において 2003 年 10 月に承認され, 同年 12 月より呼吸器感染症, 副鼻腔炎および歯科・口腔外科領域感染症の治療薬として使用されている。TEL の抗菌スペクトルは広

域で, グラム陽性菌, 一部のグラム陰性菌および嫌気性菌, 非定型微生物に対して抗菌活性を示す²⁻¹³⁾。特に *Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を有しており, グラム陽性菌が重要原因菌である皮膚科領域感染症の治療薬として, 適応追加の検討が進められた。

用法・用量は, 国内で実施した第 I 相臨床試験において TEL 600 mg 単回投与時および 10 日間反復投与時の最高血漿中濃度 (C_{max}) が, それぞれ 0.91 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 1.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$

* 岡山県岡山市妹尾 1878

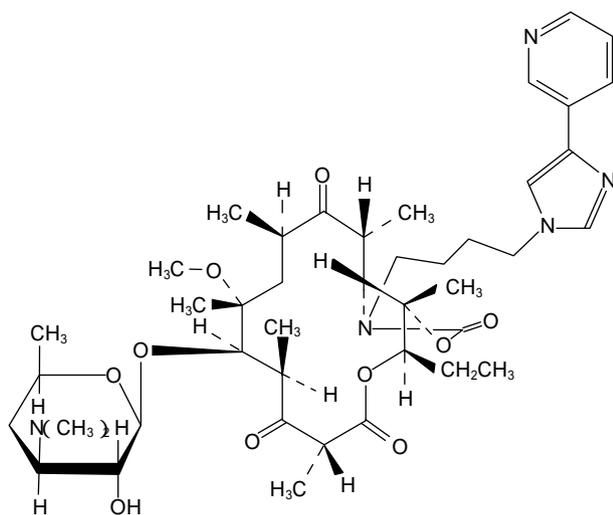


Fig. 1. Chemical structure of telithromycin.

で¹⁴⁾、皮膚科領域感染症の重要原因菌である Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)、Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) および *Streptococcus pyogenes* に対する TEL の国内臨床試験開始当初の MIC₉₀ (0.032 ~ 0.25 μg/mL)¹⁵⁾を上回っていたことから、他領域感染症における既承認の用法・用量と同じ 600 mg 1 日 1 回投与に設定した。

さらに、1999 年 8 月から 12 月に実施した臨床薬理試験において、TEL 600 mg を皮膚外科手術または外科的処置を必要とする患者に単回投与し、重要原因菌の MIC₉₀ を上回る皮膚組織内濃度を得ることが確認された¹⁶⁾。

投与期間は、TEL の良好な組織移行性、および投与終了 3 日後においても十分な白血球中 TEL 濃度が維持されている¹⁴⁾ことを考慮し、TEL の既承認の通常投与期間との整合性をふまえたうえで、治療に必要な最少限の日数として期待される 5 日間とした。

以上の成績に基づき、第 III 相臨床試験として、皮膚科領域感染症に対する TEL の有効性および安全性の客観的評価を目的とし、cefdinir (CFDN) を対照薬に、深在性皮膚感染症を対象疾患として比較試験を実施した。なお、CFDN は皮膚科領域感染症に対して承認時の有効率が 86.7% (222/256)¹⁷⁾と十分な有効性を示し、現在も皮膚科領域感染症の治療薬として汎用されていることから、対照薬として選定した。

なお本治験は各治験実施医療機関の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、平成 9 年 3 月 27 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象

2002 年 4 月から 10 月にかけて全国の治験実施医療機関 79 施設 (謝辞の項を参照) を受診し、一般細菌によると推定され、感染症状が明確で経口抗菌薬の治療対象と

なる以下の皮膚感染症患者を対象とした。なお対象疾患区分は「皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準」¹⁸⁾に準じた。

深在性皮膚感染症

- (1) 付属器関連感染症：せつ、せつ腫症、よう、尋常性毛癬 (浅在性も含む)、急性化膿性爪囲炎、ひょう疽
- (2) びまん性感染症：丹毒、蜂巣炎、リンパ管炎、リンパ節炎

対象患者の年齢は 16 歳以上 80 歳未満とし、性別、入院・外来は問わないこととした。さらに以下のいずれかの条件に該当する患者は治験対象から除外した。

- ① 初診時に外科的処置 (切開・排膿等) が必須の患者
- ② 他の抗菌薬 (全身投与、原疾患に対する局所投与) の併用治療を必要とする患者
- ③ 妊娠中、授乳中または妊娠している可能性のある患者
- ④ QT 間隔延長症候群、洞不全症候群、徐脈 (心拍 < 55 回/分) または低カリウム血症の既往を有する患者
- ⑤ マクロライド系、β ラクタム系抗菌薬に対する過敏症または重篤な有害事象の既往のある患者
- ⑥ TEL との併用により作用が増強される可能性のある薬剤 (シサプリド、ピモジド) による治療を必要とする患者
- ⑦ 治験薬投与開始前 7 日以内に、他の抗菌薬が投与されていた患者。ただし、原疾患治療に対し、抗菌薬が 3 日以上投与され、「無効」と判定された症例 (アジスロマイシン投与例は、治療開始から 7 日間経過し「無効」と判定された症例) については登録してもよいこととした (CFDN は除く)。
- ⑧ 薬物またはアルコール濫用の履歴のある患者
- ⑨ 重篤な肝あるいは腎機能障害を有する患者
- ⑩ 感染症の発症、経過および治療効果に重大な影響を及ぼすと考えられる重症の基礎疾患・合併症を有する患者および免疫不全患者
- ⑪ 過去 3 カ月以内に他の治験に参加したか、あるいは本治験中に他の治験への参加を予定していた患者
- ⑫ 過去に TEL の治験に参加したか、あるいは TEL による治療を受けたことのある患者
- ⑬ その他、治験責任医師/治験分担医師が本治験を実施するのに不相当と判断した患者

なお本治験の実施に先立ち、治験責任医師/治験分担医師は説明文書を手渡して、患者に治験の目的および方法、予測される効果および危険性などを十分説明したうえで、自由意思による治験参加の同意を文書で得ることとした。また、患者が未成年の場合には、代諾者からも患者を治験に参加させることの同意を文書にて得ることとした。

Day 0

| | | After lunch or dinner | After dinner or at bedtime |
|------|--|-----------------------|----------------------------|
| TEL | | | |
| CFDN | | | |

Day 1-Day 4

| | After breakfast | After lunch | After dinner |
|------|-----------------|-------------|--------------|
| TEL | | | |
| CFDN | | | |

Day 5

| | After breakfast |
|------|-----------------|
| TEL | |
| CFDN | |

telithromycin(TEL)300 mg(potency)tablet

telithromycin(TEL)placebo tablet

cefдинир(CFDN)100 mg(potency)capsule

cefдинир(CFDN)placebo capsule

Fig. 2. Drug administration schedule.

2. 治験薬

治験薬として TEL 300 mg 錠(TEL 300 mg(力価)を含有するフィルムコート錠)および対照薬として CFDN 100 mg カプセル(CFDN 100 mg(力価)を含有するカプセル)を用いた。また、プラセボとして有効成分を含まない識別不能な TEL プラセボおよび CFDN プラセボを用いた。本治験に使用した CFDN カプセルおよび CFDN プラセボカプセルは藤沢薬品工業株式会社より提供を受けた。

3. 治験薬の割り付け

治験薬の割り付けは、診断名ごとの各投与群の症例数を均衡にするため、コントローラー(株式会社ベルシステム 24)が診断名を因子水準とした 1 因子動的割り付けを行った。実薬とプラセボが外観上識別不能であることの確認・保証はコントローラーが行った。また、割り付けコード表は、コントローラーが開鍵時まで保管した。

4. 投与量、投与期間および投与方法

1) 投与量

両投与群の 1 日投与量を、被験薬群(TEL 群)は TEL 600 mg, 1 日 1 回、対照薬群(CFDN 群)は CFDN 100 mg, 1 日 3 回とした。

2) 投与期間

投与期間は 5 日間と設定した。なお以下の項目のいずれかに該当する場合は、治験薬の投与あるいは治験を中止することとした。

- ①患者自身または代諾者から治験中止の申し出があった場合
- ②治験責任医師/治験分担医師または医学専門家等が、治験の継続が患者の健康状態に不利益になると判断

した場合

- ③治験開始後、当該患者が選択基準に合致しないこと、もしくは除外基準に該当することが判明し、対象として不適当である場合

投与を中止した時点において可能な限り最終日に予定されている検査を実施し、中止時期、中止理由、中止時および追跡調査時の臨床症状、検査所見等を症例報告書に記載することとした。

3) 投与方法

治験責任医師/治験分担医師は、登録センター(株式会社ベルシステム 24)に患者の登録適格性を確認後、登録センターより指定された番号の薬剤を投与した。治験期間中のプラセボを含めた治験薬の投与スケジュールを Fig. 2 に示した。

5. 併用薬剤の取り扱い

以下の如くとした。

- ①本治験実施中は他の抗菌薬の全身および局所投与、副腎皮質ステロイド薬の全身および局所投与、消炎・鎮痛薬の局所投与、 γ グロブリン製剤、コロナー刺激因子製剤は、効果判定に影響を与える可能性があるため併用を禁止。ただし、副腎皮質ステロイド薬の全身投与については、合併症治療のために以前から投与されており、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下であれば併用可。
- ②消毒薬は細菌学的検査実施のための穿刺の際など、最小限の使用であれば併用可。
- ③全身投与による解熱・鎮痛・消炎薬の連用等、効果判定に影響を与える薬剤の併用は、原則として避ける。ただし、患者の利益性のための頓用は可。

- ④ TEL との併用により作用が増強される可能性のある薬剤(シサプリド, ピモジド)との併用は禁忌。
- ⑤ TEL との相互作用が報告されている薬剤(アトルバスタチンカルシウム水和物, シンバスタチン, テオフィリン, ジゴキシン, ミダゾラム, トリアゾラム等の CYP3A4 で代謝されるベンゾジアゼピン類, リファンピシン, 塩酸ソタロール, エルゴタミン含有製剤)は併用注意。
- ⑥ CFDN の吸収を低下させ, 効果を減弱させるおそれのある鉄薬とアルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸薬については, それぞれ治験薬投与後 3 時間以上および 2 時間以上間隔をあけて投与。
- ⑦ CFDN との併用により作用が増強されるおそれがあるためワルファリンカリウムは併用注意。

6. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

本治験開始前に患者の同意を取得し, 次いで生年月日, 性別, 体重, 入院・外来の別, 診断名およびその重症度, 合併症, 既往歴, 治験薬投与直前の化学療法の有無およびその内容, 他科・他医療機関での受診の有無などについて問診した。

2) 症状・所見の観察

投与開始日, 4 日後, 7 日後または中止時に, 対象疾患区分ごとに以下の症状・所見について観察を行った。

- (1) 附属器関連感染症(せつ, せつ腫症, よう, 尋常性毛瘡, 急性化膿性爪囲炎, ひょう疽): 自発痛, 発赤, 腫脹, 排膿(膿汁性状), 発疹新生
- (2) びまん性感染症(丹毒, 蜂巣炎, リンパ管炎, リンパ節炎): 自発痛, 発赤, 腫脹, 発熱

観察した各症状・所見の程度を以下の基準に従い判定した。なお投与開始日の症状の程度が 2 以上(発赤は, 範囲, 局所熱感および色調の合計が 4 以上, 発熱は 38 以上)の項目が 2 つ以上ある患者を, 本治験の対象とした。また, これらの症状・所見を総合的に勘案し, 感染症の重症度判定を行った。

- (1) 自発痛, 腫脹: なし(0), 軽度(1), 中等度(2), 高度(3)
- (2) 発赤
範囲, 局所熱感: なし(0), 軽度(1), 中等度(2), 高度(3)
色調: 暗紅色または発赤なし(0), 紅色(1), 鮮紅色(2)
- (3) 排膿(膿汁性状): 排膿なし(0), 漿液性(1), 膿・漿液性(2), 膿性(3)
- (4) 発疹新生: なし(0), あり(1)
- (5) 発熱: 1 日の最高体温

3) 細菌学的検査

細菌学的検査は投与開始日, 7 日後または中止時に実施することとした。検体(膿等)は, 病巣部から滅菌綿

棒による擦過(排膿が認められた場合のみ)あるいは穿刺により採取し, 検査集中実施機関(株式会社三菱化学ビーシーエル)において, 一般細菌の分離・同定および塗抹検鏡を行うとともに, 分離株に対する TEL, CFDN を含む各種抗菌薬の薬剤感受性(MIC)を, NCCLS 法に準じて測定した。

4) 臨床検査

臨床検査は以下の①, ②および③を投与開始日, 7 日後または中止時に実施することとした(*: 必要に応じて実施)。

- ①一般血液学的検査: 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球数, 白血球分類
- ②生化学的検査: AST, ALT, γ -GTP, LDH, ALP, 総ビリルビン, 総コレステロール, BUN, アルブミン, 血清クレアチニン, 尿酸, 総タンパク, グルコース*, リン脂質*, アミラーゼ
- ③尿検査: 糖*, タンパク*, 沈渣*

臨床検査値の異常変動が認められた場合には, 有害事象として症例報告書に記入するとともに, その後の経過について追跡調査を行うこととした。異常変動の有無とその重症度は, 日本化学療法学会「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」¹⁹⁾に準じて判定した。

5) 有害事象

投与開始時から 7 日後の観察日, 途中で中止した場合には中止時まで新たに発現または悪化した症状・徴候(臨床検査値異常変動を含む)を有害事象とした。また, 原疾患に対して行われた外科的処置は有害事象とせず, 投与開始時から 7 日後または中止時まで発症または確認され, 外科的処置を実施した疾患・症状は有害事象とした。なお 7 日後または中止時以降に有害事象が認められた場合は, 治験薬との関連が否定できないもの(副作用)を報告対象とした。有害事象が認められた場合には, その後の経過の追跡調査を行うこととした。

7. 評価方法

1) 臨床効果

臨床効果の判定基準は「皮膚科領域感染症の薬効評価基準」²⁰⁾に準じた。治験責任医師/治験分担医師は, 投与開始日, 4 日後, 7 日後または中止時の各症状・所見の程度の推移をもとに, Fig. 3 の基準に従って行った各症状・所見の改善度の判定をもとに, Table 1 の基準により, 7 日後または中止時に臨床効果を, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」および「判定不能」の 5 段階で判定した。

2) 細菌学的効果

Table 2 の基準に従い, 治験薬投与前後の細菌学的検査をもとに, 「陰性化」, 「不変」, 「菌交代(Colonization)」, 「菌交代(Superinfection)」および「判定不能」の 5 段階で判定した。

3) 臨床検査値異常変動

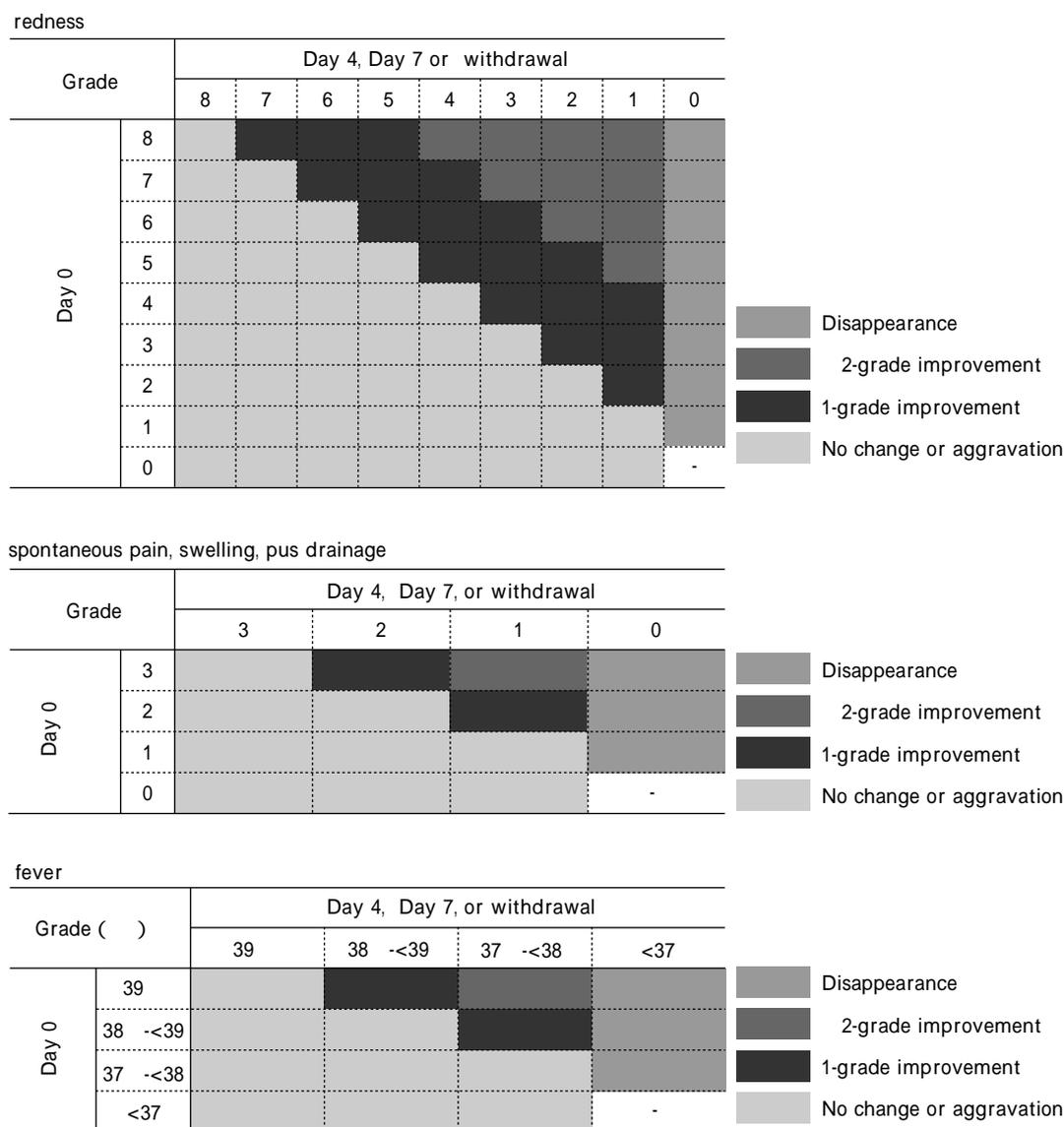


Fig. 3. Improvement.

異常変動の判断は、日本化学療法学会「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」¹⁹⁾を参考にして行い、異常変動「あり」と判定された検査項目を有害事象とした。

4) 有害事象

有害事象の症状の程度は、日本化学療法学会「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」¹⁹⁾に準じて「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で判定した。

治験薬との因果関係を、患者の状態、既往歴、併用薬、薬剤投与と有害事象発現との時間的關係などから、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なしとはいえない」および「関連なし」の4段階で判定し、「関連なし」以外の事象については副作用とした。

なお重篤な有害事象は「死亡」、「生命を脅かすもの」、「治療のため入院または入院期間の延長が必要となるも

の」、「永続的もしくは顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「先天異常を来すもの」、「その他の重要な医学的事象」のいずれかにあてはまる場合とした。

5) 症例（およびデータ）の取り扱い

医学統計アドバイザー（愛媛大学名誉教授：小川暢也先生）の立ち会いのもと、解析対象集団の定義の確認、治験実施計画書からの逸脱（不完全症例）の取り扱い、データの採否および効果判定などについて、医学専門家（洋友会中島病院：荒田次郎）および5名の治験調整医師（北海道大学大学院医学研究科皮膚科学：清水宏、帝京大学医学部皮膚科学：渡辺晋一、京都大学大学院医学研究科皮膚科学：宮地良樹、岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚・粘膜・結合織学：岩月啓氏、九州大学大学院医学研究院皮膚科学：古江増隆）により組織された治験調整委員会にて症例検討会を開催し、確認、検討した。症例検討会での疑義事項は、開鍵までに治験責任医師/治験

Table 1. Clinical outcome assessment criteria

| | |
|--|--------------------|
| All signs and symptoms disappeared on Day 4. More than 60% of signs and symptoms improved by 2 or more grades or disappeared on Day 4 and further improvement was seen on Day 7. | Markedly effective |
| More than 60% of signs and symptoms improved by 2 or more grades or disappeared on Day 7. | Effective |
| Improvement on Day 7 was rated less than the above criteria. | Slightly effective |
| Signs and symptoms did not change or worsened on Day 7. New lesion developed. Signs and symptoms did not improve and surgical intervention(incision, pus drainage, etc.)became necessary. | Not effective |
| Assessment such as "Effective" or "Not effective" was not possible due, e.g., to no visit on the predefined day or early termination of the study medication for a reason not related to the study medication. | Indeterminate |

Table 2. Bacteriological outcome assessment criteria

| | |
|---|--|
| A (-) Sample taking was not possible due to healing or improvement on Day 7 (at completion or discontinuation of the study medication) | Eradicated |
| A A A, B B A, B B, C | No change |
| A C | Colonization ^{a)} Superinfection ^{b)} |
| The bacteriological test result was negative at start of the study medication or the bacteriological test was not done at start of the study medication. Sample taking was possible on Day 7 (at completion or discontinuation of the study medication) but bacteriological tests were not done. | Indeterminate |

A, B, C: Causative pathogen (but *Bacillus* spp., *Yeast* spp. and fungi were not handled as causative pathogen.)

^{a)} Colonization: New pathogens were detected even though signs and symptoms improved.

^{b)} Superinfection: Signs and symptoms persist or new infectious signs and symptoms appeared.

分担医師に報告し、治験責任医師/治験分担医師がその疑義事項に基づき症例ごとの評価を再度行ったうえで最終判定とすることにした。

8. 不完全症例の取り扱いおよび割り付けコード表の開封

不完全症例の取り扱いに関しては、「登録違反症例」、「不適格症例」、「中止・脱落症例」、「処置違反・不遵守症例」、「未服薬症例」および「服薬後のデータのない症例」に区分することとした。なお割り付けコード表は解析計画書ならびにすべての症例およびデータの取り扱いを確定し、データベースを固定した後開封した。

9. 統計解析

データの解析は、データベース固定前に確定した解析計画書に従い実施した。有効性、安全性の主な解析は、有効率、消失率、発現率などの割合を求め、両側 95% 信頼区間は Yates の 1/2 連続修正を行った二項分布の正規近似を用い算出した。その他、データの性質に応じて χ^2 検定、Wilcoxon 順位和検定、Fisher 直接確率検定などを用いた。主要解析項目は臨床効果の有効率とし、FDA の Points to consider 1992²¹⁾を参照して算出した有効率の差 (TEL 群 - CFDN 群) の両側 95% 信頼区間の下限値

が -15% 以上 0% 未満であれば、TEL は CFDN と比較して劣らないと結論づけることとした。

II. 試験成績

1. 症例構成

解析対象症例の症例構成および解析除外内容を Fig. 4 に示した。

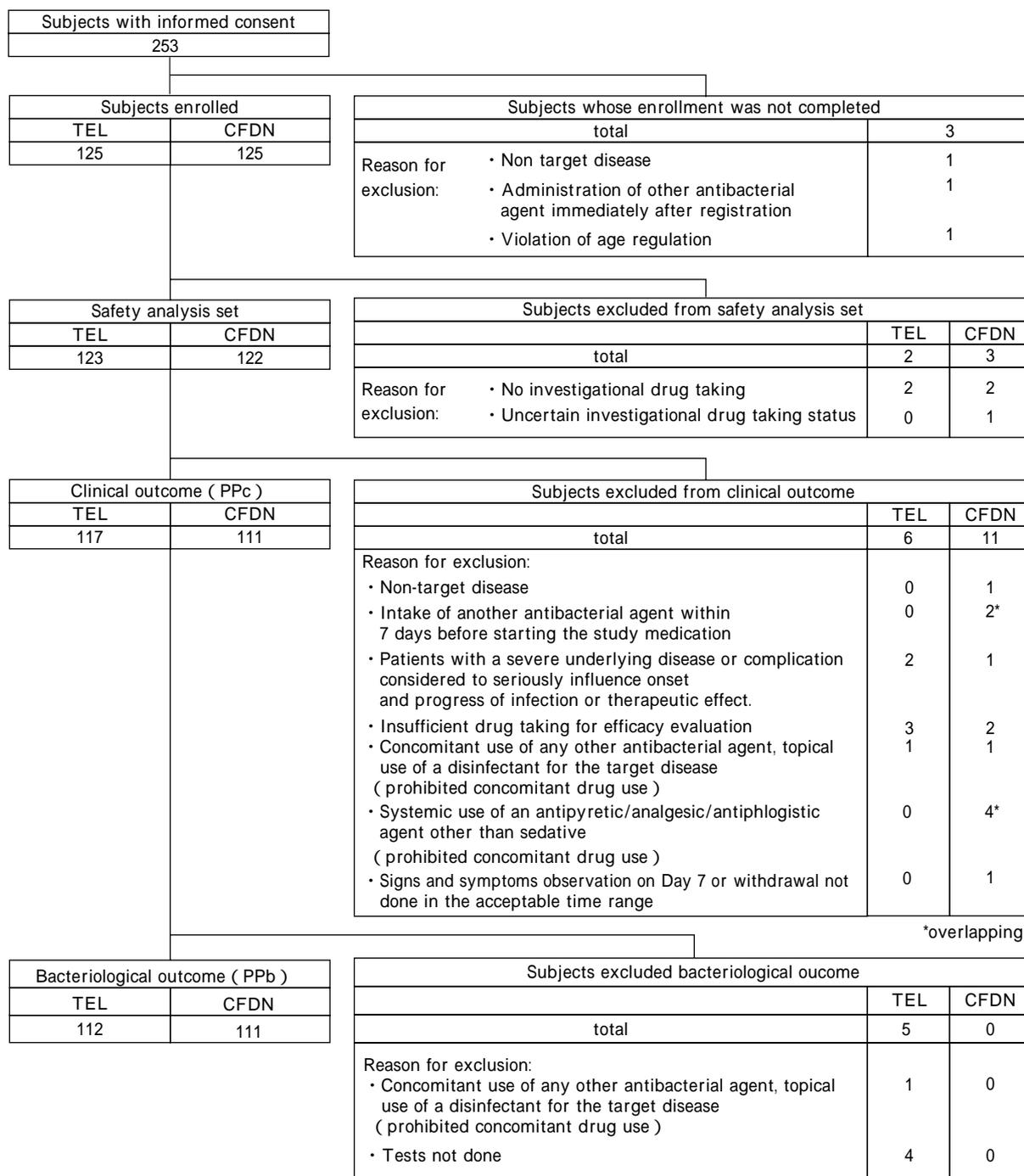
総登録症例は 250 例で、このうち安全性解析対象は 245 例 (TEL 群 123 例, CFDN 群 122 例), 臨床効果解析対象は 228 例 (TEL 群 117 例, CFDN 群 111 例), 細菌学的効果解析対象は 223 例 (TEL 群 112 例, CFDN 群 111 例) であった。

中止・脱落症例における中止・脱落理由を Table 3 に示した。安全性解析対象 245 例のうち中止・脱落症例は 9 例 (TEL 群 4 例, CFDN 群 5 例) で、両投与群で発生頻度に有意な差は認められなかった (Fisher 直接確率検定 $P = 0.749$)。このうち、有害事象により中止・脱落となった症例は、TEL 群 2 例および CFDN 群 1 例であった。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象 228 例における両群の患者背景因子について検討した (Table 4)。

有意水準 15% で χ^2 検定または Wilcoxon 順位和検定



TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

PPb: per protocol population for analysis of bacteriological outcome

Fig. 4. Case distribution.

により両群間の偏りを認めた項目は、体重 (χ^2 検定 $P = 0.102$, Wilcoxon 順位和検定 $P = 0.092$), 感染症重症度 (χ^2 検定 $P = 0.113$) および皮膚・軟部組織の合併症の有無 (χ^2 検定 $P = 0.083$) であった。体重は、50 kg 以上 70 kg 未満の層で CFDN 群が TEL 群より 10% 以上多く、70 kg 以上の層で TEL 群が 10% 以上多かった。感染症重症

度は、CFDN 群では「軽症」7.2%、「中等症」83.8% および「重症」9.0% で、全体の 80% 以上が「中等症」であったのに対し、TEL 群は「軽症」および「重症」がおのおの 15.4% および 11.1%、「中等症」が 73.5% であった。皮膚・軟部組織の合併症の有無は、TEL 群に「有」の症例が多かった。なおその他の項目において偏りはみられな

Table 3. Reason for withdrawal and dropout (safety analysis set)

| | | Treatment group | | Fisher's exact probability test |
|---|---|-----------------|--------------|---------------------------------|
| | | TEL | CFDN | |
| Number of subjects in safety analysis set | | 123 | 122 | |
| Withdrawal or dropout (%) | no | 119 (96.7) | 117 (95.9) | P = 0.749 |
| | yes | 4 (3.3) | 5 (4.1) | |
| Reason: | adverse event | 2 | 1 | |
| | no change or aggravation | 0 | 1 | |
| | consent withdrawal by patient or proxy consent giver | 1 | 1 | |
| | judgment of the investigator or subinvestigator (necessary for early healing) | 0 | 1 | |
| | no revisit (moved to another hospital, change of residence, etc.) | 1 | 0 | |
| | patient terminated study medication based on own judgment | 0 | 1 | |

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

かった。

3. 分離菌の薬剤感受性

原因菌と推定された分離菌のうち、分離頻度の高かった *S. aureus* *S. epidermidis* coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *S. pyogenes* および *Propionibacterium acnes* に対する各種抗菌薬の薬剤感受性(両群の集計)を Table 5 に示した。*S. aureus* 53 株, CNS 33 株および *P. acnes* 16 株に対する TEL の MIC₉₀ は、それぞれ 0.25 μg/mL, 0.12 μg/mL および 0.03 μg/mL であり、試験薬剤の中で最も優れていた。なお *S. aureus* は分離された 53 株のうち、48 株が MSSA (MIPIC の MIC が 2 μg/mL)、5 株が Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA: MIPIC の MIC が 4 μg/mL) であった。*S. pyogenes* に対する TEL の MIC₉₀ は 0.03 μg/mL で、CFDN および CFPN (0.015 μg/mL) に次いでいた。一方、*S. epidermidis* に対する TEL の MIC₉₀ は > 64 μg/mL であった。TEL の *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する MIC 分布は明らかな 2 峰性を示しており、MIC が > 64 μg/mL であった菌株の多くは、過去の薬剤感受性試験の結果^{2,3,5,6} から MRSA および Methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE: MIPIC の MIC が 0.5 μg/mL) である可能性が高いと推察された。

4. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果解析対象 228 例における臨床効果を検討した (Table 6)。有効率(「有効」以上)は、TEL 群が 88.9% (104/117)、CFDN 群が 82.9% (92/111) であった。有効率の群間差 (TEL 群 - CFDN 群) は 6.0%、その両側 95% 信頼区間は [- 3.9, 15.9] であり、当該区間の下限値が非劣性限界値 - 15% を上回ったことから、臨床効果における TEL の CFDN に対する非劣性が検証された。

対象疾患区分別の有効率は、附属器関連感染症では、TEL 群 88.8% (71/80)、CFDN 群 85.0% (68/80)、びまん性感染症では、TEL 群 89.2% (33/37)、CFDN 群 77.4% (24/31) であった。

2) 背景因子による層別解析

性別、年齢、体重および入院・外来を因子とする層別の有効率を Table 7 に示した。高齢者における有効率は、TEL 群 84.2% (16/19)、CFDN 群 64.7% (11/17)、体重が 50 kg 以上 70 kg 未満の層における有効率は、TEL 群 91.7% (55/60)、CFDN 群 80.0% (56/70) であり、いずれも TEL 群で有効率が 10% 以上高かった。これら以外は両群とも同程度の有効率を示した。

診断名および感染症重症度を因子とする層別の有効率を Table 8 に示した。両群ともに症例数が 10 例以上であった診断名を比較すると、ひょう疽 (有効率の群間差 16.8%) および蜂巣炎 (有効率の群間差 22.8%) で TEL 群の有効率が 10% 以上高かった。また、感染症重症度では、症例数に若干偏りがあるものの、軽症例の有効率に 10% 以上の差が認められ、有効率は TEL 群 88.9% (16/18)、CFDN 群 75.0% (6/8) であった。

既往歴および合併症の有無による層別の有効率を Table 9 に示した。合併症が「有」の層で有効率に 10% 以上の差が認められ、有効率は TEL 群 92.3% (72/78)、CFDN 群 77.6% (52/67) であった。さらに、皮膚科領域感染症の治癒に影響を与える可能性が考えられる皮膚・軟部組織の既往歴および合併症に限定して検討した場合も、合併症が「有」の層での有効率は TEL 群 94.1% (48/51)、CFDN 群 83.3% (30/36) であった。また、TEL 群において合併症が「有」と「無」の層で有効率を比較したところ、合併症「有」の層のほうが有効率は高く、合併症を有することによる治療効果の低下は認められなかった。

なお直前化学療法無効例に対する投与例は TEL 群、CFDN 群とも 4 例あり、そのうち「著効」または「有効」であった症例はそれぞれ 3 例および 2 例であった。

3) 分離菌別臨床効果

分離菌別臨床効果を Table 10 に示した。分離頻度の高かった 5 菌種における有効率は、*S. aureus* が TEL 群 88.9% (24/27)、CFDN 群 96.2% (25/26)、*S. epidermidis*

Table 4. Patient profiles (PPc)

| | | No. of subjects (%) | | 1) ² test 2) Wilcoxon test |
|--|------------------------------|---------------------|------------|--|
| | | TEL | CFDN | |
| Subjects analyzed | | 117 | 111 | |
| Gender | male | 72 (61.5) | 69 (62.2) | 1) P = 0.923 |
| | female | 45 (38.5) | 42 (37.8) | DF = 1 |
| Age (yr) | < 65 | 98 (83.8) | 94 (84.7) | 1) P = 0.848 |
| | 65 | 19 (16.2) | 17 (15.3) | DF = 1 |
| Body weight (kg) | < 50 | 16 (13.7) | 17 (15.3) | 1) P = 0.102 |
| | 50 - < 70 | 60 (51.3) | 70 (63.1) | DF = 3 |
| | 70 | 39 (33.3) | 24 (21.6) | 2) P = 0.092 |
| | unknown | 2 (1.7) | 0 (0.0) | |
| In-patient or out-patient | in-patient | 3 (2.6) | 2 (1.8) | 1) P = 0.353 |
| | out-patient | 112 (95.7) | 109 (98.2) | DF = 2 |
| | in-patients /out-patients | 2 (1.7) | 0 (0.0) | |
| Target disease class | Appendage-related infections | 80 (68.4) | 80 (72.1) | 1) P = 0.542 |
| Diagnosed infection | Furuncle | 26 (22.2) | 27 (24.3) | DF = 1 |
| | Furunculosis | 9 (7.7) | 7 (6.3) | |
| | Carbuncle | 4 (3.4) | 5 (4.5) | |
| | Sycosis vulgaris | 9 (7.7) | 9 (8.1) | |
| | Acute suppurative paronychia | 16 (13.7) | 19 (17.1) | |
| | Felon | 16 (13.7) | 13 (11.7) | |
| | Diffuse infections | 37 (31.6) | 31 (27.9) | |
| | Erysipelas | 9 (7.7) | 7 (6.3) | |
| | Cellulitis | 19 (16.2) | 15 (13.5) | |
| | Lymphangitis | 7 (6.0) | 8 (7.2) | |
| | Lymphadenitis | 2 (1.7) | 1 (0.9) | |
| Severity of infection | mild | 18 (15.4) | 8 (7.2) | 1) P = 0.113 |
| | moderate | 86 (73.5) | 93 (83.8) | DF = 2 |
| | severe | 13 (11.1) | 10 (9.0) | 2) P = 0.318 |
| Baseline causative pathogen | no | 42 (35.9) | 40 (36.0) | 1) P = 0.983 |
| | yes | 75 (64.1) | 71 (64.0) | DF = 1 |
| Medical history | no | 70 (59.8) | 60 (54.1) | 1) P = 0.379 |
| | yes | 47 (40.2) | 51 (45.9) | DF = 1 |
| Medical history involving skin/soft tissue | no | 78 (66.7) | 66 (59.5) | 1) P = 0.259 |
| | yes | 39 (33.3) | 45 (40.5) | DF = 1 |
| Complication | no | 39 (33.3) | 44 (39.6) | 1) P = 0.323 |
| | yes | 78 (66.7) | 67 (60.4) | DF = 1 |
| Complication involving skin/soft tissue | no | 66 (56.4) | 75 (67.6) | 1) P = 0.083 |
| | yes | 51 (43.6) | 36 (32.4) | DF = 1 |
| Concomitant drug | no | 55 (47.0) | 51 (45.9) | 1) P = 0.872 |
| | yes | 62 (53.0) | 60 (54.1) | DF = 1 |
| Concomitant therapy other than medication | no | 110 (94.0) | 106 (95.5) | 1) P = 0.617 |
| | yes | 7 (6.0) | 5 (4.5) | DF = 1 |
| Chemotherapy immediately before study | no | 112 (95.7) | 105 (94.6) | 1) P = 0.690 |
| | yes | 5 (4.3) | 6 (5.4) | DF = 1 |

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

The breakdown was duplication

DF: degree of freedom

が TEL 群 84.0%(21/25), CFDN 群 88.2%(15/17), CNS が TEL 群 85.7%(12/14), CFDN 群 89.5%(17/19), *S. pyogenes* が TEL 群 87.5%(7/8), CFDN 群 100.0%(11/11), *P. acnes* が TEL 群 100.0%(9/9), CFDN 群 100.0%

(7/7)であった。

5. 細菌学的効果

1) 細菌学的効果(消失率)

細菌学的効果解析対象 223 例 (TEL 群 112 例, CFDN

Table 5. Drug susceptibility stratified by causative pathogen (PPc)

| <i>S. aureus</i> (N = 53) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|-----|----|----|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|---|----|------|-------------|-------|-------|
| Drug | MIC (µg/mL) | | | | | | | | | | | | | MIC Range (µg/mL) | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) | | | | | | | |
| | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.004 | 0.008 | 0.015 | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | | | | 4 | 8 | 16 | 16 < | 32 | 64 | 64 < |
| TEL | | | | | | | | 39 | 9 | | | | | | | | | | | 5 | 0.12-64 < | 0.12 | 0.25 |
| EM | | | | | | | | | | 24 | 19 | 1 | | | | | | | | 9 | 0.5-64 < | 1 | 64 < |
| CAM | | | | | | | | | | 17 | 27 | | | | | | | | | 9 | 0.25-64 < | 0.5 | 64 < |
| AZM | | | | | | | | | | | | 9 | 33 | 2 | | | | | | 9 | 1-64 < | 2 | 64 < |
| CFDN | | | | | | | | | 2 | 16 | 29 | 2 | | | | | | | | 4 | 0.12-64 < | 0.5 | 1 |
| CFPN | | | | | | | | | | | 1 | 19 | 28 | 1 | | | | | | 4 | 0.5-64 < | 2 | 2 |
| LVFX | | | | | | | | | 3 | 38 | 7 | | | | 2 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 0.12-64 < | 0.25 | 0.5 |
| MPIPC | | | | | | | | | 3 | 26 | 12 | 6 | 1 | | 1 | | | | 2 | 2 | 0.12-64 < | 0.25 | 2 |
| <i>S. epidermidis</i> (N = 42) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drug | MIC (µg/mL) | | | | | | | | | | | | | MIC Range (µg/mL) | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) | | | | | | | |
| | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.004 | 0.008 | 0.015 | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | | | | 4 | 8 | 16 | 16 < | 32 | 64 | 64 < |
| TEL | | | | | | | | 9 | 21 | 7 | | | | | | | | | | 5 | 0.06-64 < | 0.12 | 64 < |
| EM | | | | | | | | | | 17 | 10 | | | | | | 1 | | 2 | 12 | 0.25-64 < | 0.5 | 64 < |
| CAM | | | | | | | | | | 7 | 20 | | | | 1 | 1 | | | 2 | 11 | 0.12-64 < | 0.25 | 64 < |
| AZM | | | | | | | | | | | | 14 | 13 | | | | 1 | | 1 | 13 | 0.5-64 < | 1 | 64 < |
| CFDN | | | | | | 3 | 14 | 5 | 1 | 4 | 5 | 3 | 3 | 1 | 1 | | | | | 2 | 0.03-64 < | 0.12 | 4 |
| CFPN | | | | | | | | | 3 | 11 | 6 | 2 | 9 | 6 | 2 | 1 | | | | 2 | 0.12-64 < | 1 | 8 |
| LVFX | | | | | | | | | 1 | 27 | | 2 | 8 | 3 | | | | 1 | | | 0.12-32 | 0.25 | 4 |
| CNS (N = 33) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drug | MIC (µg/mL) | | | | | | | | | | | | | MIC Range (µg/mL) | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) | | | | | | | |
| | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.004 | 0.008 | 0.015 | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | | | | 4 | 8 | 16 | 16 < | 32 | 64 | 64 < |
| TEL | | | | | | | | 1 | 16 | 14 | 1 | | | | | | | | | 1 | 0.03-64 < | 0.06 | 0.12 |
| EM | | | | | | | | | 6 | 16 | 7 | | | | | | | | 1 | 3 | 0.12-64 < | 0.25 | 64 |
| CAM | | | | | | | | | | 13 | 16 | | | | | | | | 2 | 2 | 0.12-64 < | 0.25 | 32 |
| AZM | | | | | | | | | | | 3 | 17 | 8 | 1 | | | | | 1 | 3 | 0.25-64 < | 0.5 | 64 |
| CFDN | | | | | | 2 | 6 | 9 | 12 | | | 1 | 2 | | | | | | | 1 | 0.03-32 | 0.12 | 2 |
| CFPN | | | | | | | | | | 7 | 10 | 11 | 1 | 1 | 2 | 1 | | | | | 0.25-16 | 0.5 | 4 |
| LVFX | | | | | | | | | 3 | 22 | 6 | | | | 1 | | | | 1 | | 0.12-32 | 0.25 | 0.5 |
| <i>S. pyogenes</i> (N = 19) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drug | MIC (µg/mL) | | | | | | | | | | | | | MIC Range (µg/mL) | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) | | | | | | | |
| | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.004 | 0.008 | 0.015 | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | | | | 4 | 8 | 16 | 16 < | 32 | 64 | 64 < |
| TEL | | | | | | 1 | 17 | | | | 1 | | | | | | | | | | 0.015-0.5 | 0.03 | 0.03 |
| EM | | | | | | | 1 | 9 | 7 | | | | | 1 | 1 | | | | | | 0.03-8 | 0.06 | 4 |
| CAM | | | | | | | 1 | 16 | | | | 1 | 1 | | | | | | | | 0.03-2 | 0.06 | 1 |
| AZM | | | | | | | | 1 | 2 | 13 | 1 | | | | | 1 | 1 | | | | 0.06-16 < | 0.25 | 16 |
| CFDN | | | | | 14 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | 0.008-0.015 | 0.008 | 0.015 |
| CFPN | | | | | 15 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | 0.008-0.015 | 0.008 | 0.015 |
| LVFX | | | | | | | | | | 1 | 9 | 6 | 3 | | | | | | | | 0.25-2 | 0.5 | 2 |
| <i>P. acnes</i> (N = 16) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drug | MIC (µg/mL) | | | | | | | | | | | | | MIC Range (µg/mL) | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) | | | | | | | |
| | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.004 | 0.008 | 0.015 | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | | | | 4 | 8 | 16 | 16 < | 32 | 64 | 64 < |
| TEL | | | | | | 12 | 3 | | | | | | | | 1 | | | | | | 0.015-8 | 0.015 | 0.03 |
| EM | | | | | | | | 7 | 8 | | | | | | | | | | | 1 | 0.06-64 < | 0.12 | 0.12 |
| CAM | | | | | | 1 | 6 | 8 | | | | | | | | | | | | 1 | 0.015-64 < | 0.06 | 0.06 |
| AZM | | | | | | | | | 7 | 8 | | | | | | | 1 | | | | 0.12-16 < | 0.25 | 0.25 |
| CFDN | | | | | | 9 | 6 | 1 | | | | | | | | | | | | | 0.03-0.12 | 0.03 | 0.06 |
| CFPN | | | | | | 2 | 9 | 4 | 1 | | | | | | | | | | | | 0.03-0.25 | 0.06 | 0.12 |
| LVFX | | | | | | | | | | 1 | 7 | 8 | | | | | | | | | 0.25-1 | 1 | 1 |

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

TEL: telithromycin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, LVFX: levofloxacin, MPIPC: oxacillin

Table 6. Clinical outcome on Day 7 or withdrawal (PPc)

| Target disease class | Treatment group | Assessment of clinical outcome on Day 7 or withdrawal | | | | | | Clinical efficacy ^{a)} | | Difference of clinical efficacy (TEL - CFDN) | |
|--------------------------------|-----------------|---|-----------|--------------------|---------------|-------|---------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| | | markedly effective | effective | slightly effective | not effective | total | indeterminate | point estimate | confidence interval ^{b)} | intergroup difference | confidence interval ^{b)} |
| Entire disease classes (total) | TEL | 51 (43.6) | 53 (45.3) | 11 (9.4) | 2 (1.7) | 117 | 0 (0.0) | 88.9 | [82.8, 95.0] | 6.0 | [- 3.9, 15.9] |
| | CFDN | 48 (43.2) | 44 (39.6) | 17 (15.3) | 2 (1.8) | 111 | 0 (0.0) | 82.9 | [75.4, 90.3] | | |
| Appendage-related infections | TEL | 33 (41.3) | 38 (47.5) | 7 (8.8) | 2 (2.5) | 80 | 0 (0.0) | 88.8 | [81.2, 96.3] | 3.7 | [- 7.9, 15.4] |
| | CFDN | 30 (37.5) | 38 (47.5) | 11 (13.8) | 1 (1.3) | 80 | 0 (0.0) | 85.0 | [76.6, 93.4] | | |
| Diffuse infections | TEL | 18 (48.6) | 15 (40.5) | 4 (10.8) | 0 (0.0) | 37 | 0 (0.0) | 89.2 | [77.8, 100.0] | 11.8 | [- 9.0, 32.5] |
| | CFDN | 18 (58.1) | 6 (19.4) | 6 (19.4) | 1 (3.2) | 31 | 0 (0.0) | 77.4 | [61.1, 93.8] | | |

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

^{a)} Clinical efficacy = (no. of subjects assessed as “markedly effective” or “effective” for clinical outcome assessment on Day 7 or withdrawal) / (no. of subjects in population) - (no. of subjects assessed as “indeterminate”)

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 7. Clinical outcome stratified by subject characteristics (PPc)

| | | Treatment group | Clinical outcome on Day 7 or withdrawal | | |
|---------------------------|------------------------|-----------------|---|--|-----------------------------------|
| | | | Clinical efficacy ^{a)} (%) | Difference of clinical efficacy (TEL - CFDN) | |
| | | | | intergroup difference | confidence interval ^{b)} |
| Gender | male | TEL | 64/72 (88.9) | 9.2 | [- 4.2, 22.5] |
| | | CFDN | 55/69 (79.7) | | |
| | female | TEL | 40/45 (88.9) | 0.8 | [- 14.9, 16.5] |
| | | CFDN | 37/42 (88.1) | | |
| Age (yr) | < 65 years | TEL | 88/98 (89.8) | 3.6 | [- 6.6, 13.9] |
| | | CFDN | 81/94 (86.2) | | |
| | 65 years | TEL | 16/19 (84.2) | 19.5 | [- 14.1, 53.1] |
| | | CFDN | 11/17 (64.7) | | |
| Body weight (kg) | < 50 | TEL | 13/16 (81.3) | - 7.0 | [- 37.6, 23.6] |
| | | CFDN | 15/17 (88.2) | | |
| | 50 - < 70 | TEL | 55/60 (91.7) | 11.7 | [- 1.6, 24.9] |
| | | CFDN | 56/70 (80.0) | | |
| | 70 | TEL | 35/39 (89.7) | 2.2 | [- 17.4, 21.9] |
| | | CFDN | 21/24 (87.5) | | |
| | unknown | TEL | 1/2 | | |
| | | CFDN | 0/0 | | |
| In-patient or out-patient | in-patient | TEL | 3/3 | | |
| | | CFDN | 2/2 | | |
| | out-patient | TEL | 99/112 (88.4) | 5.8 | [- 4.4, 16.0] |
| | | CFDN | 90/109 (82.6) | | |
| | in-patient/out-patient | TEL | 2/2 | | |
| | | CFDN | 0/0 | | |

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

^{a)} Clinical efficacy rate = (no. of subjects assessed as “markedly effective” or “effective” for clinical outcome assessment on Day 7 or withdrawal) / (no. of subjects in the population) - (no. of subjects assessed as “indeterminate”)

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 8. Clinical outcome by diagnosed infection and severity (PPc)

| | Treatment group | Clinical outcome on Day 7 or withdrawal | | | |
|---------------------|------------------------------|---|--|-----------------------------------|--------------------------|
| | | Clinical efficacy ^{a)} (%) | Difference of clinical efficacy (TEL - CFDN) intergroup difference | confidence interval ^{b)} | |
| Diagnosed infection | Appendage-related infections | TEL CFDN | 71/80 (88.8) 68/80 (85.0) | 3.7 [- 7.9, 15.4] | |
| | Furuncle | TEL CFDN | 22/26 (84.6) 24/27 (88.9) | - 4.3 [- 26.3, 17.7] | |
| | Furunculosis | TEL CFDN | 7/9 (77.8) 7/7 (100.0) | - 22.2 [- 62.1, 17.6] | |
| | Carbuncle | TEL CFDN | 4/4 3/5 (60.0) | | |
| | Sycosis vulgaris | TEL CFDN | 9/9 (100.0) 8/9 (88.9) | 11.1 [- 20.5, 42.8] | |
| | Acute purulent paronychia | TEL CFDN | 14/16 (87.5) 16/19 (84.2) | 3.3 [- 25.5, 32.1] | |
| | Felon | TEL CFDN | 15/16 (93.8) 10/13 (76.9) | 16.8 [- 15.9, 49.6] | |
| | Diffuse infections | TEL CFDN | 33/37 (89.2) 24/31 (77.4) | 11.8 [- 9.0, 32.5] | |
| | Erysipelas | TEL CFDN | 8/9 (88.9) 5/7 (71.4) | 17.5 [- 34.5, 69.4] | |
| | Cellulitis | TEL CFDN | 17/19 (89.5) 10/15 (66.7) | 22.8 [- 10.7, 56.3] | |
| | Lymphangitis | TEL CFDN | 6/7 (85.7) 8/8 (100.0) | - 14.3 [- 53.6, 25.0] | |
| | Lymphadenitis | TEL CFDN | 2/2 1/1 | | |
| | Severity | mild | TEL CFDN | 16/18 (88.9) 6/8 (75.0) | 13.9 [- 28.5, 56.3] |
| | | moderate | TEL CFDN | 76/86 (88.4) 77/93 (82.8) | 5.6 [- 5.8, 16.9] |
| severe | | TEL CFDN | 12/13 (92.3) 9/10 (90.0) | 2.3 [- 30.1, 34.7] | |

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

^{a)} Clinical efficacy = (no. of subjects assessed as "markedly effective" or "effective" for clinical outcome assesment on Day 7 or withdrawal) / (no. of subjects in the population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate")

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

群 111 例) から細菌学的効果判定が「判定不能」であった 80 例 (TEL 群 40 例, CFDN 群 40 例) を除く 143 例 (TEL 群 72 例, CFDN 群 71 例) について細菌学的効果を検討した (Table 11)。全体での消失率は, TEL 群が 98.6% (71/72), CFDN 群が 93.0% (66/71) で, 対象疾患区分別の消失率は, 附属器関連感染症では TEL 群 98.3% (59/60), CFDN 群 91.5% (54/59), びまん性感染症では両群ともに 100.0% (12/12) であった。

2) 菌消失率

治験薬投与前に検出された分離菌 216 株について菌消失率を検討した (Table 12)。菌消失率は, TEL 群が

100.0% (114/114), CFDN 群が 94.1% (96/102) であった。また, 重要な 5 菌種における菌消失率は, *S. aureus* では TEL 群 100.0% (27/27), CFDN 群 92.3% (24/26), *S. epidermidis* では TEL 群 100.0% (23/23), CFDN 群 100.0% (17/17), CNS では TEL 群 100.0% (14/14), CFDN 群 94.7% (18/19), *S. pyogenes* では TEL 群 100.0% (8/8), CFDN 群 100.0% (11/11), *P. acnes* では TEL 群 100.0% (9/9), CFDN 群 100.0% (7/7) であった。

6. 安全性

安全性解析対象 245 例のうち, 有害事象の発現が不明であった 3 例 (TEL 群 2 例, CFDN 群 1 例) を除く 242

Table 9. Clinical outcome by presence or absence of medical history and complication (PPc)

| | | Treatment group | Clinical outcome on Day 7 or withdrawal | | |
|--|-----|-----------------|---|--|-----------------------------------|
| | | | Clinical efficacy ^{a)} (%) | Difference of clinical efficacy (TEL - CFDN) intergroup difference | confidence interval ^{b)} |
| Medical history | no | TEL CFDN | 64/70 (91.4) 50/60 (83.3) | 8.1 | [- 4.9, 21.1] |
| | yes | TEL CFDN | 40/47 (85.1) 42/51 (82.4) | 2.8 | [- 13.9, 19.4] |
| Medical history involving skin/soft tissue | no | TEL CFDN | 71/78 (91.0) 55/66 (83.3) | 7.7 | [- 4.7, 20.1] |
| | yes | TEL CFDN | 33/39 (84.6) 37/45 (82.2) | 2.4 | [- 15.9, 20.7] |
| Complication | no | TEL CFDN | 32/39 (82.1) 40/44 (90.9) | - 8.9 | [- 26.0, 8.3] |
| | yes | TEL CFDN | 72/78 (92.3) 52/67 (77.6) | 14.7 | [1.7, 27.7] |
| Complication involving skin/soft tissue | no | TEL CFDN | 56/66 (84.8) 62/75 (82.7) | 2.2 | [- 11.4, 15.8] |
| | yes | TEL CFDN | 48/51 (94.1) 30/36 (83.3) | 10.8 | [- 5.4, 26.9] |

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

^{a)} Clinical efficacy = (no. of the subjects assessed as “markedly effective” or “effective” for clinical outcome assessment on Day 7 or withdrawal / no. of subjects in population) - (no. of subjects assessed as “indeterminate”)

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

例 (TEL 群 121 例, CFDN 群 121 例) における有害事象の発現率を検討した (Table 13)。有害事象の発現は, TEL 群 38.0% (46/121), CFDN 群 43.8% (53/121) の症例に認められ, このうち副作用 (治験薬との因果関係を否定できない有害事象) は, TEL 群 30.6% (37/121), CFDN 群 35.5% (43/121) であった。有害事象発現率, 副作用発現率とも, Fisher 直接確率検定により両群間に有意差を認めなかった (有害事象発現率: $P = 0.433$, 副作用発現率: $P = 0.495$)。

事象別副作用を Table 14 に示した。発現率が高かった器官分類別の副作用 (発現率 2% 以上) は, TEL 群が胃腸障害 15.4% (19/123), 臨床検査値異常変動 11.4% (14/123), 神経系障害 4.1% (5/123), 皮膚および皮下組織障害 2.4% (3/123), CFDN 群が胃腸障害 19.7% (24/122), 臨床検査値異常変動 13.9% (17/122), 神経系障害 4.1% (5/122), 肝胆道系障害 2.5% (3/122), 皮膚および皮下組織障害 2.5% (3/122) であり, 副作用発現率において両群間に有意差を認めなかった。発現率が高かった有害事象 (発現率 2% 以上) は, 下痢で TEL 群が 5.7% (7/123), CFDN 群が 8.2% (10/122), 軟便で TEL 群が 5.7% (7/123), CFDN 群が 8.2% (10/122), 好酸球増加で TEL 群が 3.4% (4/118), CFDN 群が 2.5% (3/121), AST 増加で TEL 群が 2.5% (3/120), CFDN 群が 2.5% (3/120), ALT 増加で TEL 群が 2.5% (3/120), CFDN 群が

2.5% (3/121), 頭痛で TEL 群が 2.4% (3/123), CFDN 群が 2.5% (3/122) であった。また, その他事象として, TEL 群では腹部膨満 3.3% (4/123), CFDN 群では肝機能異常 2.5% (3/122), 血中ビリルビン増加 2.5% (3/119), 血中グルコース増加 2.0% (2/101) が認められた。

発現した副作用の重症度は, 「重度」の 1 例を除き全例が「軽度」または「中等度」であった。「重度」の副作用は TEL 群で認められた肝障害で, 重篤な有害事象 (「その他の重要な医学的事象」に該当) と判断された。この副作用は, 合併症として慢性 B 型肝炎 (無治療) を有する 31 歳の女性に発現しており, 投与終了 32 日後に肝酵素の AST が 27 IU/L (投与開始日) から 182 IU/L, ALT が 58 IU/L (投与開始日) から 605 IU/L および γ -GTP が 24 IU/L (投与開始日) から 151 IU/L に増加したが, 黄疸等の臨床症状は認められず, 無治療にて発現 25 日後にはすべて正常値に回復した。

副作用により薬剤投与を中止した症例は, TEL 群 2 例 (急性蕁麻疹 1 例, 血圧低下・倦怠感 1 例), CFDN 群 1 例 (肝機能異常 1 例) で, 投与中止率は, それぞれ 1.7% (2/121) および 0.8% (1/121) であった。TEL 群で認められた急性蕁麻疹は投与 2 日後に発現し同日に中止, 血圧低下・倦怠感は投与 1 日後に発現し翌日中止された。しかし, いずれの副作用も重症度は「軽度」で, 急性蕁麻疹は発現 3 日後, 血圧低下・倦怠感は発現した当日に無治

Table 10. Clinical outcome by causative pathogen (PPc)

| No. of subjects in analysis | Clinical efficacy ^{a)} (%) | |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| | TEL | CFDN |
| No. of subjects in analysis | 117 | 111 |
| Aerobic gram-positive bacteria | | |
| <i>S. aureus</i> | 24/27 (88.9) | 25/26 (96.2) |
| <i>S. epidermidis</i> | 21/25 (84.0) | 15/17 (88.2) |
| <i>S. saprophyticus</i> | 3/3 | 0/0 |
| CNS | 12/14 (85.7) | 17/19 (89.5) |
| <i>S. pyogenes</i> | 7/8 (87.5) | 11/11 (100.0) |
| <i>S. agalactiae</i> | 1/1 | 0/0 |
| - <i>Streptococcus</i> | 3/3 | 0/0 |
| - <i>Streptococcus</i> | 1/1 | 2/2 |
| - <i>Streptococcus</i> | 2/2 | 0/0 |
| <i>E. faecalis</i> | 3/3 | 0/0 |
| <i>Corynebacterium</i> spp. | 1/1 | 3/3 |
| Aerobic gram-negative bacteria | | |
| <i>C. freundii</i> | 0/0 | 0/1 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 0/0 | 2/2 |
| <i>K. oxytoca</i> | 3/3 | 1/2 |
| <i>E. cloacae</i> | 0/0 | 1/1 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 2/2 | 0/0 |
| <i>P. mirabilis</i> | 1/1 | 0/1 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2/2 | 1/1 |
| <i>S. maltophilia</i> | 0/0 | 1/1 |
| <i>A. calcoaceticus</i> | 0/0 | 1/2 |
| <i>A. lwoffii</i> | 0/1 | 0/0 |
| Anerobic gram-positive bacteria | | |
| <i>P. asaccharolyticus</i> | 1/1 | 0/0 |
| <i>P. magnus</i> | 2/3 | 1/1 |
| <i>P. micros</i> | 1/1 | 0/0 |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. | 2/2 | 1/2 |
| <i>P. acnes</i> | 9/9 (100.0) | 7/7 (100.0) |
| GPR | 0/1 | 1/1 |
| Anerobic gram-negative bacteria | | |
| <i>Prevotella</i> spp. | 2/2 | 1/1 |
| <i>Porphyromonas</i> spp. | 1/1 | 0/0 |
| GNR | 0/0 | 1/1 |

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

^{a)} Clinical efficacy = (no. of subjects assessed as "markedly effective" or "effective" for clinical outcome assessment on Day 7 or withdrawal) / (no. of subjects in population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate")

療にて消失した。CFDN 群の投与中止例 1 例は、投与開始前から肝機能障害を合併し臨床検査値が高かった症例で、投与 3 日後に投与を中止すべき程度にまで測定値が上昇 (AST: 126 IU/L, ALT: 128 IU/L, γ -GTP: 1,080 IU/L, LDH: 528 IU/L, Al-P: 747 IU/L) したため中止された。強力ネオミノファーゲンシーによる治療が施行され、発現 19 日後にすべての検査値が正常値または投与開始日の測定値まで回復した。

臨床検査値異常変動発現症例のうち、投与後測定値の重篤度が副作用の重篤度分類基準のグレード 2 以上に該当し、因果関係を否定できないと判断された症例は、TEL

群 3 例 (AST, ALT または Al-P 2 例, BUN 1 例), CFDN 群 3 例 (AST, ALT または Al-P 2 例, 血中グルコース (増加) 1 例) であった。なお AST および ALT は施設正常値の上限の 2.5 倍以上 12 倍未満, または 100 U 以上 ~ 500 U 未満をグレード 2, それ以上をグレード 3 とする。また, Al-P は施設正常値の上限の 2.5 倍以上 5 倍未満, BUN は 25 mg/dL 以上 40 mg/dL 未満, 血中グルコース (増加) は空腹時に 141 mg/dL 以上 200 mg/dL 未満をグレード 2 とする。

Table 11. Bacteriological outcome (PPb)

| Target disease class | Treatment group | Assessment of bacteriological outcome/No. of subjects (%) | | | | Bacteriological efficacy ^{c)} | | | Difference of bacteriological efficacy (TEL - CFDN) | | |
|----------------------------------|-----------------|---|--------------|----------------------------|------------------------------|--|----------------|----------------|---|-----------------------------------|-----------------------|
| | | eradicated | no change | colonization ^{b)} | superinfection ^{b)} | total | indeterminate | point estimate | | confidence interval ^{d)} | intergroup difference |
| Entire disease classes (total) | TEL | 66 (58.9) | 0 (0.0) | 5 (4.5) | 1 (0.9) | 72 | 40 (35.7) | 98.6 | [95.2, 100.0] | 5.7 | [- 2.3, 13.6] |
| | CFDN | 65 (58.6) | 5 (4.5) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 71 | 40 (36.0) | 93.0 | [86.3, 99.6] | | |
| Appendage-related infections | TEL | 54 (71.1) | 0 (0.0) | 5 (6.6) | 1 (1.3) | 60 | 16 (21.1) | 98.3 | [94.3, 100.0] | 6.8 | [- 2.7, 16.3] |
| | CFDN | 53 (66.3) | 5 (6.3) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 59 | 21 (26.3) | 91.5 | [83.6, 99.5] | | |
| Diffuse infections | TEL | 12 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 | 24 (66.7) | 100.0 | [95.8, 100.0] | 0.0 | [- 8.3, 8.3] |
| | CFDN | 12 (38.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 12 | 19 (61.3) | 100.0 | [95.8, 100.0] | | |

PPb: per protocol population for analysis of bacteriological outcome

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

a) Colonization: new pathogens detected even though signs and symptoms improved

b) Superinfection: Signs and symptoms persist or new infectious signs and symptoms appeared

c) Bacteriological efficacy = (no. of the subjects assessed as "eradicated" or "colonization" for bacteriological outcome assessment X no. of subjects in population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate")

d) Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 12. Eradication by baseline causative pathogen (PPb)

| Pathogen | Treatment group | No. of subjects | Eradication | Eradication ^{a)} | | Difference of eradication (TEL - CFDN) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------|-------------|---------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----|----|-------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------|------|-------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|-----|-----|-------|-----------------|------|----------------|-----------------|------|------------------|------|-------|-----------------|------|-------------------------|--------------------|-----|-----|-----|-------|-----------------|-------|------------------|------|------------------|------|-------|-----------------|----------------------|-------------------|--------------------|-----|-----|----|-------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------|----|-------|-----------------|----------------------|--------------------|-----|---|---|-------|-----------------|------|------------------|------|----|----|-------|-----------------|----------------------|----------------|-----------------------------|-----|---|---|--|--|------|------|------|---|---|--|--|-----------------------------|----------------|----------------------|-----|----|----|-------|-----------------|------|----------------|------|----|----|------|-----------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------|-----|-------|-----------------|-----|----------------|------|------|------|------|-----------------|--------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------|-----|---|---|------|---|------|------|------|---|---|----------------------|-----|--------------------|-----------------------------|-------------------|-----|----|-------|-----------------|-----|----------------|------|------|----|------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------|-----------|-----|----|-------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|------|----|------|-------------------|--------------------------------|--------------------|-----|----|----|-------|-----------------|------|----------------|------|----|----|------|-----------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|-----|---|---|--|--|------|------|------|---|---|--|--|----------------------|-------------------|----------------------|-----|---|---|--|--|------|------|------|---|---|--|--|----------------------|--------------------|-----------------------|-----|---|---|--|--|------|------|------|---|---|--|--|-----------------------|---------------------|-------------------------|-----|---|---|--|--|------|------|------|---|---|--|--|-------------------------|----------------------|-------------------|-----|---|---|--|--|------|------|------|---|---|--|--|---------------------|-----------------------|-----------|-----|---|---|-------|-----------------|------|-----------------|------|----|---|------|-----------------|----------------------|-------------------------|-----|---|-------|-----------------|------|-----------------|------|------|---|------|-----------------|--|--|-----------------------|-------------------------|-----|---|---|--|--|--|------|------|---|---|--|--|--|-------------------------|-------------------|-----|---|---|-------|-----------------|------|-----------------|------|----|---|------|-----------------|--|-------------------|-----------|-----|---|---|-------|-----------------|------|-----------------|------|----|---|------|-----------------|--|-----------|-----|---|---|-------|-----------------|------|-----------------|------|----|
| | | | | point estimate | confidence interval ^{b)} | inter-group difference | confidence interval ^{b)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | TEL | 114 | 114 | 100.0 | [99.6, 100.0] | 5.9 | [0.4, 11.4] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 102 | 96 | 94.1 | [89.1, 99.2] | | | Aerobic gram-positive bacteria | <i>S. aureus</i> | TEL | 27 | 27 | 100.0 | [98.1, 100.0] | 7.7 | [- 6.3, 21.7] | CFDN | 26 | 24 | 92.3 | [80.1, 100.0] | | <i>S. epidermidis</i> | TEL | 23 | 23 | 100.0 | [97.8, 100.0] | 0.0 | [- 5.1, 5.1] | | CFDN | 17 | 17 | 100.0 | [97.1, 100.0] | | <i>S. saprophyticus</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | | CNS | TEL | 14 | 14 | 100.0 | [96.4, 100.0] | 5.3 | [- 11.0, 21.5] | CFDN | 19 | 18 | 94.7 | [82.1, 100.0] | <i>S. pyogenes</i> | TEL | 8 | 8 | 100.0 | [93.8, 100.0] | 0.0 | [- 10.8, 10.8] | CFDN | 11 | 11 | 100.0 | [95.5, 100.0] | <i>S. agalactiae</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | -Streptococcus | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | -Streptococcus | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | -Streptococcus | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>E. faecalis</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>Corynebacterium</i> spp. | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 3 | 3 | | | | | sub total | TEL | 85 | 85 | 100.0 | [99.4, 100.0] | 3.8 | [- 1.7, 9.3] | CFDN | 78 | 75 | 96.2 | [91.2, 100.0] | Aerobic gram-negative bacteria | <i>C. freundii</i> | TEL | 0 | 0 | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>K. pneumoniae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>K. oxytoca</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 2 | 1 | | | | | <i>E. cloacae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | Enterobacteriaceae | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>P. mirabilis</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>P. aeruginosa</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>S. maltophilia</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>A. calcoaceticus</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>A. lwoffii</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | sub total | TEL | 9 | 9 | 100.0 | [94.4, 100.0] | 27.3 | [- 9.1, 63.7] | CFDN | 11 |
| Aerobic gram-positive bacteria | <i>S. aureus</i> | TEL | 27 | 27 | 100.0 | [98.1, 100.0] | 7.7 | | [- 6.3, 21.7] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 26 | 24 | 92.3 | [80.1, 100.0] | | | <i>S. epidermidis</i> | | TEL | 23 | 23 | 100.0 | [97.8, 100.0] | 0.0 | [- 5.1, 5.1] | | CFDN | 17 | 17 | 100.0 | [97.1, 100.0] | | <i>S. saprophyticus</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | | CNS | TEL | 14 | 14 | 100.0 | [96.4, 100.0] | 5.3 | [- 11.0, 21.5] | CFDN | 19 | 18 | 94.7 | [82.1, 100.0] | <i>S. pyogenes</i> | TEL | 8 | 8 | 100.0 | [93.8, 100.0] | 0.0 | [- 10.8, 10.8] | CFDN | 11 | 11 | 100.0 | [95.5, 100.0] | <i>S. agalactiae</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | -Streptococcus | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | -Streptococcus | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | -Streptococcus | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>E. faecalis</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>Corynebacterium</i> spp. | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 3 | 3 | | | | | sub total | TEL | 85 | 85 | 100.0 | [99.4, 100.0] | 3.8 | [- 1.7, 9.3] | CFDN | 78 | 75 | 96.2 | [91.2, 100.0] | Aerobic gram-negative bacteria | <i>C. freundii</i> | TEL | 0 | 0 | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>K. pneumoniae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>K. oxytoca</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 2 | 1 | | | | | <i>E. cloacae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | Enterobacteriaceae | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>P. mirabilis</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>P. aeruginosa</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>S. maltophilia</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>A. calcoaceticus</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>A. lwoffii</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | sub total | TEL | 9 | 9 | 100.0 | [94.4, 100.0] | 27.3 | [- 9.1, 63.7] | CFDN | 11 | 8 | 72.7 | [41.9, 100.0] | | | | | | | | | | | |
| | <i>S. epidermidis</i> | TEL | 23 | 23 | 100.0 | [97.8, 100.0] | 0.0 | [- 5.1, 5.1] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 17 | 17 | 100.0 | [97.1, 100.0] | | | | <i>S. saprophyticus</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | | CNS | TEL | 14 | 14 | 100.0 | [96.4, 100.0] | 5.3 | [- 11.0, 21.5] | CFDN | 19 | 18 | 94.7 | [82.1, 100.0] | <i>S. pyogenes</i> | TEL | 8 | 8 | 100.0 | [93.8, 100.0] | 0.0 | [- 10.8, 10.8] | CFDN | 11 | 11 | 100.0 | [95.5, 100.0] | <i>S. agalactiae</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | -Streptococcus | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | -Streptococcus | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | -Streptococcus | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>E. faecalis</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>Corynebacterium</i> spp. | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 3 | 3 | | | | | sub total | TEL | 85 | 85 | 100.0 | [99.4, 100.0] | 3.8 | [- 1.7, 9.3] | CFDN | 78 | 75 | 96.2 | [91.2, 100.0] | Aerobic gram-negative bacteria | <i>C. freundii</i> | TEL | 0 | 0 | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>K. pneumoniae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>K. oxytoca</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 2 | 1 | | | | | <i>E. cloacae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | Enterobacteriaceae | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>P. mirabilis</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>P. aeruginosa</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>S. maltophilia</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>A. calcoaceticus</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>A. lwoffii</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | sub total | TEL | 9 | 9 | 100.0 | [94.4, 100.0] | 27.3 | [- 9.1, 63.7] | CFDN | 11 | 8 | 72.7 | [41.9, 100.0] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>S. saprophyticus</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CNS | TEL | 14 | 14 | 100.0 | [96.4, 100.0] | 5.3 | [- 11.0, 21.5] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 19 | 18 | 94.7 | [82.1, 100.0] | | | <i>S. pyogenes</i> | TEL | 8 | 8 | 100.0 | [93.8, 100.0] | 0.0 | [- 10.8, 10.8] | CFDN | 11 | 11 | 100.0 | [95.5, 100.0] | <i>S. agalactiae</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | -Streptococcus | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | -Streptococcus | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | -Streptococcus | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>E. faecalis</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>Corynebacterium</i> spp. | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 3 | 3 | | | | | sub total | TEL | 85 | 85 | 100.0 | [99.4, 100.0] | 3.8 | [- 1.7, 9.3] | CFDN | 78 | 75 | 96.2 | [91.2, 100.0] | Aerobic gram-negative bacteria | <i>C. freundii</i> | TEL | 0 | 0 | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>K. pneumoniae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>K. oxytoca</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 2 | 1 | | | | | <i>E. cloacae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | Enterobacteriaceae | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>P. mirabilis</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>P. aeruginosa</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>S. maltophilia</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>A. calcoaceticus</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>A. lwoffii</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | sub total | TEL | 9 | 9 | 100.0 | [94.4, 100.0] | 27.3 | [- 9.1, 63.7] | CFDN | 11 | 8 | 72.7 | [41.9, 100.0] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>S. pyogenes</i> | TEL | 8 | 8 | 100.0 | [93.8, 100.0] | 0.0 | [- 10.8, 10.8] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 11 | 11 | 100.0 | [95.5, 100.0] | | | <i>S. agalactiae</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | -Streptococcus | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | -Streptococcus | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | -Streptococcus | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>E. faecalis</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>Corynebacterium</i> spp. | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 3 | 3 | | | | | sub total | TEL | 85 | 85 | 100.0 | [99.4, 100.0] | 3.8 | [- 1.7, 9.3] | CFDN | 78 | 75 | 96.2 | [91.2, 100.0] | Aerobic gram-negative bacteria | <i>C. freundii</i> | TEL | 0 | 0 | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>K. pneumoniae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>K. oxytoca</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 2 | 1 | | | | | <i>E. cloacae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | Enterobacteriaceae | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>P. mirabilis</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>P. aeruginosa</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>S. maltophilia</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>A. calcoaceticus</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>A. lwoffii</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | sub total | TEL | 9 | 9 | 100.0 | [94.4, 100.0] | 27.3 | [- 9.1, 63.7] | CFDN | 11 | 8 | 72.7 | [41.9, 100.0] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>S. agalactiae</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -Streptococcus | TEL | 3 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -Streptococcus | TEL | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -Streptococcus | TEL | 2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>E. faecalis</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Corynebacterium</i> spp. | TEL | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 3 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| sub total | TEL | 85 | 85 | 100.0 | [99.4, 100.0] | 3.8 | [- 1.7, 9.3] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 78 | 75 | 96.2 | [91.2, 100.0] | | | Aerobic gram-negative bacteria | <i>C. freundii</i> | TEL | 0 | 0 | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>K. pneumoniae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>K. oxytoca</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | CFDN | 2 | 1 | | | | | <i>E. cloacae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | Enterobacteriaceae | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | <i>P. mirabilis</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 1 | 0 | | | | | <i>P. aeruginosa</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>S. maltophilia</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 1 | 1 | | | | | <i>A. calcoaceticus</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | CFDN | 2 | 2 | | | | | <i>A. lwoffii</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | CFDN | 0 | 0 | | | | | sub total | TEL | 9 | 9 | 100.0 | [94.4, 100.0] | 27.3 | [- 9.1, 63.7] | CFDN | 11 | 8 | 72.7 | [41.9, 100.0] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aerobic gram-negative bacteria | <i>C. freundii</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 1 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>K. oxytoca</i> | TEL | 3 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 2 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>E. cloacae</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Enterobacteriaceae | TEL | 2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>P. mirabilis</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 1 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | TEL | 2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>S. maltophilia</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>A. calcoaceticus</i> | TEL | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>A. lwoffii</i> | TEL | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| sub total | TEL | 9 | 9 | 100.0 | [94.4, 100.0] | 27.3 | [- 9.1, 63.7] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CFDN | 11 | 8 | 72.7 | [41.9, 100.0] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

PPb: per protocol population for analysis of bacteriological outcome

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

^{a)} Eradication rate = (no. of subjects in population in whom causative pathogen was isolated at pretherapy and not isolated at posttherapy) / (no. of subjects in population in whom causative pathogen was isolated at pretherapy) - (no. of subjects with "indeterminate" for bacteriological outcome)

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

(continued)

| Pathogen | Treatment group | No. of subjects | Eradication | Eradication ^{a)} | | Difference of eradication rate (TEL - CFDN) | |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------|---------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| | | | | point estimate | confidence interval ^{b)} | inter-group difference | confidence interval ^{b)} |
| Anerobic gram-positive bacteria | <i>P. asaccharolyticus</i> | TEL | 1 | 1 | | | |
| | | CFDN | 0 | 0 | | | |
| | <i>P. magnus</i> | TEL | 3 | 3 | | | |
| | | CFDN | 1 | 1 | | | |
| | <i>P. micros</i> | TEL | 1 | 1 | | | |
| | | CFDN | 0 | 0 | | | |
| | <i>Peptostreptococcus</i> spp. | TEL | 2 | 2 | | | |
| CFDN | | 2 | 2 | | | | |
| <i>P. acnes</i> | TEL | 9 | 9 | 100.0 | [94.4, 100.0] | 0.0 | [- 12.7, 12.7] |
| | CFDN | 7 | 7 | 100.0 | [92.9, 100.0] | | |
| GPR | TEL | 1 | 1 | | | | |
| | CFDN | 1 | 1 | | | | |
| sub total | TEL | 17 | 17 | 100.0 | [97.1, 100.0] | 0.0 | [- 7.5, 7.5] |
| | CFDN | 11 | 11 | 100.0 | [95.5, 100.0] | | |
| Anerobic gram-negative bacteria | <i>Prevotella</i> spp. | TEL | 2 | 2 | | | |
| | | CFDN | 1 | 1 | | | |
| | <i>Porphyromonas</i> spp. | TEL | 1 | 1 | | | |
| | | CFDN | 0 | 0 | | | |
| | GNR | TEL | 0 | 0 | | | |
| | | CFDN | 1 | 1 | | | |
| | sub total | TEL | 3 | 3 | | | |
| CFDN | | 2 | 2 | | | | |

PPb: per protocol population for analysis of bacteriological outcome

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

^{a)} Eradication = (no. of subjects in population in whom causative pathogen was isolated at pretherapy and not isolated at post therapy) / (no. of subjects in the population in whom causative pathogen was isolated at pretherapy) - (no. of subjects with "indeterminate" for bacteriological outcome)

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 13. Comparison in adverse event incidence (safety analysis set)

| | Treatment group | No. of subjects in safety analysis | Incidence of adverse events ^{a)} (%) | Unknown | Incidence of adverse events confidence interval ^{b)} | Fisher's exact probability test | Difference of incidence of adverse events (TEL - CFDN) | |
|--|-----------------|------------------------------------|---|---------|---|---------------------------------|--|-----------------------------------|
| | | | | | | | intergroup difference | confidence interval ^{b)} |
| All adverse events | TEL | 123 | 46/121 (38.0) | 2 | [29.0, 47.1] | P = 0.433 | - 5.8 | [- 19.0, 7.4] |
| | CFDN | 122 | 53/121 (43.8) | 1 | [34.5, 53.1] | | | |
| Adverse events related to study medication | TEL | 123 | 37/121 (30.6) | 2 | [22.0, 39.2] | P = 0.495 | - 5.0 | [- 17.6, 7.7] |
| | CFDN | 122 | 43/121 (35.5) | 1 | [26.6, 44.5] | | | |

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

^{a)} Incidence of adverse events = (no. of subjects with adverse events in population) / (no. of subjects in population) - (no. of subjects with "unknown")

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

III. 考 察

TEL は世界初のケトライド系抗菌薬で、グラム陽性菌、一部のグラム陰性菌および嫌気性菌、非定型微生物に対して広範な抗菌活性を示す。また、特異的な作用機序を有するため、マクロライド耐性菌に対しても強い抗菌活性を示すという特徴がある。TEL, マクロライド系抗菌薬とも、細菌リボソームの 50S サブユニットの 23S

リボソーム RNA に結合し蛋白合成を阻害するが、強く結合できる部位がマクロライド系抗菌薬の 1 カ所 (23S リボソーム RNA のドメイン V) に対して、TEL には 2 カ所 (ドメイン II および V) 存在する。そのため標的部位の 1 カ所 (ドメイン V) が変異し、結合能が消失したマクロライド耐性菌に対しても、TEL は抗菌活性を示すことが可能となる^{15,22)}。さらに TEL は、14 員環マクロライ

Table 14. Frequency of adverse events (safety analysis set)

| | Treatment group | Adverse events TEL or CFDN related as possible cause | | |
|----------------------------|--|--|---|--------------------------------|
| | | n-AE/n-SA (%) | Fisher's exact probability test | |
| System organ class | adverse event | TEL CFDN | 37/121 (30.6) 43/121 (35.5) P = 0.495 | |
| Eye disorders | vision blurred | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | total | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) P = 1.000 | |
| Gastrointestinal disorders | abdominal distension | TEL CFDN | 4/123 (3.3) 0/122 (0.0) | |
| | abdominal pain | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | abdominal pain upper | TEL CFDN | 2/123 (1.6) 2/122 (1.6) | |
| | constipation | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 1/122 (0.8) | |
| | diarrhea | TEL CFDN | 7/123 (5.7) 10/122 (8.2) | |
| | dyspepsia | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | enterocolitis | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | frequent bowel movements | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 1/122 (0.8) | |
| | glossitis | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | loose stools | TEL CFDN | 7/123 (5.7) 10/122 (8.2) | |
| | nausea | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 1/122 (0.8) | |
| | stomatitis | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | total | TEL CFDN | 19/123 (15.4) 24/122 (19.7) P = 0.406 | |
| | General disorders and administration site conditions | abnormal feeling | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) |
| | | malaise | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) |
| thirst | | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 1/122 (0.8) | |
| total | | TEL CFDN | 2/123 (1.6) 1/122 (0.8) P = 1.000 | |
| Hepatobiliary disorders | abnormal hepatic function | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 3/122 (2.5) | |
| | hepatocellular damage | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | total | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 3/122 (2.5) P = 0.370 | |

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

n-AE: Number of subjects who had at least one adverse event

n-SA: Number of subjects in the analysis

(continued)

| | Treatment group | Adverse events TEL or CFDN related as possible cause | | |
|---|------------------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------|
| | | n-AE/n-SA (%) | Fisher's exact probability test | |
| Infections and infestations | cystitis | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | folliculitis | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | total | TEL CFDN | 2/123 (1.6) 0/122 (0.0) | P = 0.498 |
| Abnormal changes in clinical laboratory variables | increased ALT | TEL CFDN | 3/120 (2.5) 3/121 (2.5) | |
| | increased AST | TEL CFDN | 3/120 (2.5) 3/120 (2.5) | |
| | increased blood amylase | TEL CFDN | 0/119 (0.0) 1/118 (0.8) | |
| | increased blood bilirubin | TEL CFDN | 0/120 (0.0) 3/119 (2.5) | |
| | increased CPK | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | increased blood glucose | TEL CFDN | 0/106 (0.0) 2/101 (2.0) | |
| | increased LDH | TEL CFDN | 0/120 (0.0) 2/120 (1.7) | |
| | decreased blood pressure | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | |
| | increased blood urea | TEL CFDN | 1/120 (0.8) 0/121 (0.0) | |
| | increased eosinophil count | TEL CFDN | 4/118 (3.4) 3/121 (2.5) | |
| | Increased -GTP | TEL CFDN | 0/120 (0.0) 2/120 (1.7) | |
| | urine positive for glucose | TEL CFDN | 1/108 (0.9) 0/112 (0.0) | |
| | blood present in urine | TEL CFDN | 0/99 (0.0) 1/103 (1.0) | |
| | decreased lymphocyte count | TEL CFDN | 0/118 (0.0) 1/121 (0.8) | |
| | increased neutrophil count | TEL CFDN | 0/118 (0.0) 1/121 (0.8) | |
| | increased WBC count | TEL CFDN | 0/119 (0.0) 1/121 (0.8) | |
| | WBC positive in urine | TEL CFDN | 0/99 (0.0) 1/103 (1.0) | |
| | increased platelet count | TEL CFDN | 1/119 (0.8) 0/121 (0.0) | |
| | urine positive for protein | TEL CFDN | 1/108 (0.9) 0/112 (0.0) | |
| | total | TEL CFDN | 14/123 (11.4) 17/122 (13.9) | P = 0.570 |
| | Metabolism and nutrition disorders | diabetes mellitus | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 1/122 (0.8) |
| | | total | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 1/122 (0.8) |

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

n-AE: Number of subjects who had at least one adverse event

n-SA: Number of subjects in the analysis

(continued)

| | Treatment group | Adverse events TEL or CFDN related as possible cause | | | |
|--|---|--|---------------------------------|--------------------------------|-----------|
| | | n-AE/n-SA (%) | Fisher's exact probability test | | |
| Nervous system disorders | dizziness | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | | |
| | headache | TEL CFDN | 3/123 (2.4) 3/122 (2.5) | | |
| | somnolence | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 2/122 (1.6) | | |
| | total | TEL CFDN | 5/123 (4.1) 5/122 (4.1) | P = 1.000 | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | dermatographism | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | | |
| | eczema | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | | |
| | erythema | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 1/122 (0.8) | | |
| | exanthem | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 1/122 (0.8) | | |
| | localized skin reaction | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 1/122 (0.8) | | |
| | acute urticaria | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | | |
| | burning skin sensation | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 1/122 (0.8) | | |
| | total | TEL CFDN | 3/123 (2.4) 3/122 (2.5) | P = 1.000 | |
| | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | pharyngolaryngeal pain | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 1/122 (0.8) | P = 0.498 |
| | | total | TEL CFDN | 0/123 (0.0) 1/122 (0.8) | |
| Vascular disorders | hot flushes | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | | |
| | total | TEL CFDN | 1/123 (0.8) 0/122 (0.0) | P = 1.000 | |

TEL: telithromycin, CFDN: cefdinir

n-AE: Number of subjects with at least 1 adverse event

n-SA: Number of subjects in analysis

ド系抗菌薬で認められる耐性誘導を示さないことが実験により証明されている²²⁾。このような特徴を有する TEL は、耐性菌の増加が問題となっている呼吸器感染症、副鼻腔炎および歯科・口腔外科領域感染症に対して高い有効性を示すことが確認され、2003 年 10 月に承認された。

皮膚科領域感染症の主な原因菌はグラム陽性球菌であり、*S. aureus* が最も検出頻度が高く、次いで *S. epidermidis* を代表とする CNS が多く検出されている。また、検出頻度は少ないが、病原性の高い *S. pyogenes* も原因菌として重要である²³⁾。TEL がグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を示し、耐性菌にも有効であるという特徴は、皮膚科領域感染症においても重要であり、本領域の治療薬としても有用性が期待されたため、適応の検討が進められた。

本二重盲検比較試験における臨床効果の有効率は、TEL 群 88.9% (104/117)、CFDN 群 82.9% (92/111) で

あった。両群の有効率の差 (TEL 群 - CFDN 群) とその両側 95% 信頼区間は 6.0% [- 3.9, 15.9] で、当該区間の下限値が非劣性限界値 - 15% を上回ったことから、臨床効果における TEL の CFDN に対する非劣性が検証された。なお対照薬に用いた CFDN は、臨床的にも高い有効性を示すことから皮膚科領域感染症の治療に汎用されている抗菌薬であり、CFDN に劣らない有効性が確認されたことは、TEL の皮膚科領域感染症治療薬としての有効性の高さを示すものと考えられた。

本試験では、TEL の臨床効果を評価するうえで重要と考えられる 2 つの特徴的な結果が得られた。その一つは性別、年齢、体重、診断名、感染症重症度、合併症などの背景因子別の有効率であり、各群の症例数が 10 例以上の層では、TEL 群の有効率はいずれも 80% を超えており、背景因子間の有効率の差は小さかった。また、各群の症例数が 10 例以上の層で、TEL 群と CFDN 群の有効

率を比較した場合、TEL 群の有効率のほうが 10% 以上高かった層は、年齢が 65 歳以上の高齢者(有効率の群間差 19.5%)、体重が 50 kg 以上 70 kg 未満の患者(有効率の群間差 11.7%)、診断名がひょう疽(有効率の群間差 16.8%)および蜂巣炎(有効率の群間差 22.8%)の患者、合併症を有する患者(有効率の群間差 14.7%)であったが、逆に CFDN 群の有効率が 10% 以上高い層はなかった。この結果は、TEL 群が患者背景によらず安定した臨床効果を発揮したことを示していると考えられる。

もう一つの特徴は、菌消失率の高さである。TEL 群で投与前に検出された菌は、皮膚科領域感染症の重要な原因菌である *S. aureus* 27 株、*S. epidermidis* 23 株、CNS 14 株、*S. pyogenes* 8 株および *P. acnes* 9 株を含む合計 114 株であり、TEL 投与後、すべての菌が消失し、菌消失率は 100.0% (114/114) であった。この結果から、TEL は皮膚科領域感染症において優れた除菌効果を示すことが明らかとなった。優れた除菌効果は、残存菌による再燃の危険性を回避できるだけでなく、菌の耐性化防止という点からも重要と考えられる。

なお本治験の対象疾患は深在性皮膚感染症であったが、その他の皮膚感染症については一般臨床試験において検討されており¹⁶⁾、当該試験における成績と合わせて TEL は皮膚科領域感染症全般において高い有効性が得られると期待される。

安全性においては、副作用発現率が TEL 群で 30.6% (37/121)、CFDN 群で 35.5% (43/121) であり、両群間に有意差は認められなかった (Fisher 直接確率検定 $P = 0.495$)。発現した副作用の種類は、TEL 群、CFDN 群とも抗菌薬では一般的な胃腸障害(下痢、軟便等)および臨床検査値異常変動(好酸球増加、AST または ALT 増加等)が主なものであり、Wilcoxon 順位和検定による重症度別発現頻度の比較でも両群間に有意差を認めた事象もなく、TEL の安全性は CFDN と同程度と考えられた。

なお TEL のすべての臨床試験は、平成 9 年 3 月 27 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) (新 GCP) を遵守して実施されたが、新 GCP ではカルテ等の原資料の直接閲覧が義務づけられており、原資料に記載されているすべての症状・徴候は有害事象として扱われるため、新 GCP 施行以前に実施された臨床試験成績と比較し、副作用発現率が高くなる傾向がある。本治験では、TEL 群、CFDN 群とも 30% 以上の副作用発現率であり、新 GCP 施行以前に臨床試験を実施した経口抗菌薬で報告されている副作用発現率 2.8~4.5%²⁴⁾ に比べて高かったが、これは評価方法の違いによる。そのため、新 GCP 施行後の安全性評価では、副作用発現率より投与中止率が適切な指標であるとの意見もある。投与中止率でみた場合には、本治験における TEL 群の投与中止率は 1.7% (2/121) で、前述の経口抗菌薬で報告されている投与中止率 1.3~2.3%²⁴⁾ と同程度の成績であった。

TEL は、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. pyogenes* など皮膚科領域感染症の重要分離菌であるグラム陽性菌に対する抗菌活性が強く、国内臨床試験開始当初に臨床分離株で検討した TEL の MIC₉₀ は、*S. aureus* (MSSA) が 0.125 μg/mL、*S. epidermidis* (MSSE) が 0.25 μg/mL、*S. pyogenes* が 0.032 μg/mL で、マクロライド耐性菌 (erythromycin の MIC が 1 μg/mL) にも強い抗菌活性を示し、耐性菌もほとんど認められていない²²⁾。一方、マクロライド系抗菌薬の clarithromycin (CAM) の MIC₉₀ は、*S. aureus* (MSSA) が 1 μg/mL、*S. epidermidis* (MSSE) が >128 μg/mL、*S. pyogenes* が 0.032 μg/mL であり、TEL は CAM と比較して、いずれの菌種においても同等以上の抗菌力を示した¹⁵⁾。本治験の分離株で測定した薬剤感受性の結果もほぼ同様であり、MRSA、MRSE と推定された一部の耐性菌を除けば、TEL は皮膚科領域感染症で高頻度に分離される *S. aureus*、*S. epidermidis*、CNS、*S. pyogenes* および *P. acnes* のいずれに対しても強い抗菌活性を示した。

本治験に先立ち実施した臨床薬理試験では、皮膚外科手術または外科的処置を必要とする患者 13 例に TEL 600 mg を単回投与した。その結果、5 時間 20 分~6 時間 25 分後に測定した血中濃度の平均値は 0.38 μg/mL、ほぼ同時間帯に採取した皮膚組織内濃度の平均値は 0.64 μg/g で¹⁶⁾、MRSA、MRSE など一部の耐性菌を除き、大部分の重要分離菌 (*S. aureus*、*S. epidermidis*、CNS、*S. pyogenes* および *P. acnes*) の MIC を上回る組織内濃度を示した。こうした TEL の重要分離菌に対する抗菌作用と良好な組織移行性は今回の治験における臨床効果および菌消失率を裏づけている。

一般的に皮膚科領域感染症の治療では、初診時の臨床所見から原因菌を推定できる場合が多く、エンピリック治療が比較的容易である。そのため治療薬としては、分離頻度の高いグラム陽性球菌に抗菌活性を示すセフェム系抗菌薬が汎用される。TEL は臨床効果および菌消失率のいずれにおいても、CFDN と同程度の成績を示し、また背景因子に関わらず安定した臨床効果を示していることから、CFDN と同様、皮膚科領域感染症のエンピリック治療に適した薬剤であると考えられる。

近年、抗菌薬の薬効評価法として PK/PD (pharmacokinetics/pharmacodynamics) が注目されており、これらの結果から投与方法が決定されている。TEL においても PK/PD による検討が行われ、AUC/MIC をパラメータとする濃度依存性の効果発現が認められたことで、TEL の AUC を高める投与方法として 1 日 1 回投与が設定された^{25,26)}。なお皮膚科領域感染症で使用される従来の抗菌薬の多くは 1 日投与回数が 2~3 回であり、TEL は服薬コンプライアンスの面からも有用と考えられる。

以上のように、TEL は、抗菌作用、組織移行性、臨床効果、安全性のいずれにおいても十分な試験成績が得ら

れており、本治験でも、有効性、安全性ともに、皮膚科領域で汎用されているCFDNに劣らない成績が得られていることから、皮膚科領域感染症の治療に有用な薬剤であると考えられる。

謝 辞

本治験の実施に際し、参加いただいた下記79施設の治験責任医師の先生方（治験実施時の所属を記載）に深謝いたします。

市立小樽病院皮膚科：山中清光，北海道厚生農業共同組合連合会帯広厚生病院皮膚科：佐藤英嗣，北海道大学病院皮膚科：澤村大輔，独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター皮膚科：加藤直子，札幌社会保険総合病院皮膚科：安田秀美，市立札幌病院皮膚科：土屋喜久夫，国家公務員共済組合連合会斗南病院皮膚科：松村哲理，青森県立中央病院皮膚科：野村和夫，八戸市立市民病院皮膚科：石倉一夫，医療法人石井会石井病院皮膚科：割田昌司，総合病院国民健康保険旭中央病院皮膚科：永山博敏，帝京大学医学部附属病院皮膚科：渡辺晋一，独立行政法人労働者健康福祉機構東京労災病院皮膚科：林健，東日本電信電話株式会社関東病院皮膚科：五十嵐敦之，同愛記念病院財団同愛記念病院皮膚科：金子健彦，公立学校共済組合関東中央病院皮膚科：日野治子，財団法人自警会東京警察病院皮膚科：五十棲健，東京通信病院皮膚科：江藤隆史，国立国際医療センター皮膚科：玉木毅，国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院皮膚科：川口とし子，横浜赤十字病院皮膚科：高橋泰英，独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院皮膚科：岩田充，東海大学医学部付属病院皮膚科：小澤明，富山県立中央病院皮膚科：高田実，独立行政法人国立病院機構金沢医療センター皮膚科：川原繁，金沢大学医学部附属病院皮膚科：竹原和彦，金沢市立病院皮膚科：森俊典，石川県立中央病院皮膚科：筒井清広，静岡市立清水病院皮膚科：杉浦丹，名古屋第一赤十字病院皮膚科：安藤浩一，藤田保健衛生大学病院皮膚科：松永佳世子，京都大学医学部附属病院皮膚科：立花隆夫，財団法人田附興風会医学研究所北野病院皮膚科：戸田憲一，大阪赤十字病院皮膚科：堀口裕治，関西医科大学附属香里病院皮膚科：西嶋攝子，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科：片岡葉子，財団法人天理よろづ相談所病院皮膚科：田中俊宏，日本赤十字社和歌山医療センター皮膚科：辻岡馨，岡山大学医学部・歯学部附属病院皮膚科：秋山尚範，川崎医学振興財団川崎病院皮膚科：荒川謙三，財団法人倉敷中央病院皮膚科：宮内東光，広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院皮膚科：篠田勤，独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター皮膚科：金子栄，独立行政法人労働者健康福祉機構中国労災病院皮膚科：森保，公立学校共済組合中国中央病院皮膚科：下江敬生，広島市立安佐市民病院皮膚科：新見直正，西日本旅客鉄道株式会社広島鉄道病院皮

膚科：堀内賢二，県立広島病院皮膚科：高路修，広島大学病院皮膚科：岩崎泰政，マツダ株式会社マツダ病院皮膚科：波多野裕二，広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院皮膚科：古谷喜義，山口大学医学部附属病院皮膚科：武藤正彦，医療法人社団瀬口皮膚科医院：瀬口得二，独立行政法人労働者健康福祉機構山口労災病院皮膚科：大村明子，独立行政法人国立病院機構関門医療センター皮膚科：安井宏夫，山田皮ふ科：山田健一，医療法人社団やすの皮膚科：安野秀敏，新生皮ふ科クリニック：今村志，三豊総合病院皮膚科：妹尾明美，医療法人徳洲会福岡徳洲会病院皮膚科：黒木りえ，九州大学病院皮膚科：占部和敬，独立行政法人国立病院機構福岡病院皮膚科：寺尾浩，医療法人松田ひふ科医院：松田哲男，医療法人松田知子皮膚科医院：松田知子，独立行政法人国立病院機構九州医療センター皮膚科：今山修平，と新たに皮ふ科医院：利谷昭人，佐賀県立病院好生館皮膚科：武下泰三，日本赤十字社長崎原爆病院皮膚科：鳥山史，長崎大学医学部・歯学部附属病院皮膚科：濱崎洋一郎，長崎市立市民病院皮膚科：西本勝太郎，独立行政法人国立病院機構長崎医療センター皮膚科：鶴殿雅子，佐世保市立総合病院皮膚科：宿輪哲生，独立行政法人国立病院機構熊本医療センター皮膚科：前川嘉洋，熊本赤十字病院皮膚科：中村猛彦，健康保険天草中央総合病院皮膚科：栗崎道紀，独立行政法人労働者健康福祉機構熊本労災病院皮膚科：平井俊二，健康保険八代総合病院皮膚科：荒木嘉浩，鹿児島大学病院皮膚科：神崎保，鹿児島県立大島病院皮膚科：吉井典子（敬称略）

文 献

- 1) Bryskier A: New research macrolides and ketolides since 1997. *Exp Opin Invest Drugs* 8: 1171 ~ 1194, 1999
- 2) 新井 進，岡本博樹，野口恵子，他：Telithromycin の *in vitro* 抗菌力 嫌気性菌を含む標準菌株，臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力。日化療会誌 51 (Suppl 1) 7 ~ 18, 2003
- 3) 西野武志，大槻雅子，原田秀明：Telithromycin の抗菌力試験 各種菌株に対する抗菌力・諸因子の影響・形態変化。日化療会誌 51 (Suppl 1) 19 ~ 31, 2003
- 4) 渡邊邦友，加藤直樹，田中香お里：Telithromycin の嫌気性菌に対する抗菌力試験 嫌気性菌の参考菌株・臨床分離株に対する抗菌力。日化療会誌 51 (Suppl 1) 32 ~ 37, 2003
- 5) 伊藤輝代，堀 典子，黒田博子，他：Telithromycin の各臨床分離株に対する抗菌力の検討 主に呼吸器感染症起炎菌の臨床分離株に対する抗菌力。日化療会誌 51 (Suppl 1) 38 ~ 45, 2003
- 6) 井上松久，佐藤優子，岡本一：Telithromycin の細菌学的検討 臨床分離株に対する抗菌力と耐性誘導能。日化療会誌 51 (Suppl 1) 46 ~ 54, 2003
- 7) 山口恵三，宮崎修一，岡本博樹：Telithromycin の *in vitro* 抗菌活性および *in vivo* 感染防御効果 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力と *in vitro* 感染防御効果。日化療会誌 51 (Suppl 1) 55 ~ 65, 2003

- 8) 斎藤 厚, 小出道夫, 新垣紀子: Telithromycin の *Legionella* 菌種に対する *in vitro* 抗菌力 *Legionella* 菌種の標準株, 臨床分離株に対する抗菌力。日化療会誌 51 (Suppl 1) 66 ~ 70, 2003
- 9) 岡本博樹, 新井 進, 佐藤弓枝, 他: Telithromycin 第 II 相臨床試験および第 III 相臨床試験において分離された *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性。日化療会誌 51 (Suppl 1) 71 ~ 76, 2003
- 10) 新井 進, 岡本博樹, 野口恵子, 他: Telithromycin の *in vitro* 殺菌作用 MBC/MIC 比と殺菌曲線。日化療会誌 51 (Suppl 1) 77 ~ 82, 2003
- 11) Yamaguchi T, Hirakata Y, Izumikawa K, et al: In vitro activity of telithromycin (HMR3647) a new ketolide, against clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* in Japan. Antimicrob Agents Chemother 44: 1381 ~ 1382, 2000
- 12) Miyashita N, Niki Y, Matsushima T: In vitro activity of telithromycin, a new ketolide, against *Chlamydia pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 48: 403 ~ 405, 2001
- 13) Ubukata K, Iwata S, Sunakawa K: In vitro activities of new ketolide, telithromycin, and eight other macrolide antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* having *mefA* and *ermB* genes that mediate macrolide resistance. J Infect Chemother 9: 221 ~ 226, 2003
- 14) 保田国伸, 石原浪砂, 鈴木比紅江, 他: Telithromycin の第 I 相臨床試験 単回および反復経口投与。日化療会誌 51 (Suppl 1) 210 ~ 223, 2003
- 15) 西野武志: 「Telithromycin」抗菌力。日化療会誌 51: 511 ~ 514, 2003
- 16) 荒田次郎, 清水 宏, 渡辺晋一, 他: 皮膚科領域感染症患者における Telithromycin の有効性, 安全性および体内動態の検討。日化療会誌 (投稿中)
- 17) セフジニルカプセル添付文書: 2004 年 9 月改訂(第 7 版)
- 18) 荒田次郎, 古江増隆, 宮地良樹, 他(日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会): 皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準。日化療会誌 49: 992 ~ 994, 2001
- 19) 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。Chemother 39: 687 ~ 689, 1991
- 20) 荒田次郎: 皮膚科領域感染症の薬効評価基準。感染症 25: 191 ~ 195, 1995
- 21) Lumpkin M M, Burlington D B: Points to Consider. Clinical development and labeling of anti-infective drug products. FDA CDER, 1992
- 22) 井上松久, 賀来満夫, 西野武志, 他: 新規ケトライド系抗菌薬の細菌学的検討 Telithromycin を中心に。日化療会誌 51: 278 ~ 288, 2003
- 23) 秋山尚範, 多田譲治, 荒田次郎: 耐性菌感染症とその緊急具体策。化学療法の領域 16(Suppl 2): 196 ~ 202, 2000
- 24) 渡辺 彰: 「Telithromycin」安全性。日化療会誌 51: 520 ~ 522, 2003
- 25) Nicolau D P: 「Telithromycin」体内動態 外国成績 PK/PD of telithromycin in the foreign dose(800 mg)。日化療会誌 51: 515 ~ 516, 2003
- 26) 青木信樹: 「Telithromycin」体内動態 国内成績。日化療会誌 51: 517 ~ 519, 2003

Clinical evaluation of telithromycin in patients with skin and soft tissue infections

Phase III double-blind comparative study of telithromycin versus cefdinir

Jirô Arata¹⁾, Hiroshi Shimizu²⁾, Shinichi Watanabe³⁾,
Yoshiki Miyachi⁴⁾, Keiji Iwatsuki⁵⁾, Masutaka Furue⁶⁾,
Makoto Ono⁷⁾, Tomohide Sato⁷⁾ and Masaru Iwasaki⁷⁾

¹⁾Yoyukai Nakashima Hospital, 1878 Senoo, Okayama, Japan

²⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

³⁾Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

⁴⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

⁵⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama University

⁶⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

⁷⁾Aventis Pharma Ltd.

The efficacy and safety of telithromycin(TEL), an oral ketolide antibiotic, was evaluated in a double-blind, parallel-group, noninferiority comparative study with cefdinir(CFDN) as the control drug under minimized randomization method. Patients with deep-seated skin infections were assigned either to the TEL group (TEL 600 mg once daily for 5 days) or the CFDN group (CFDN 100 mg 3 times daily for 5 days)

1 . Clinical outcome

In the 228 patients evaluated for clinical outcome, clinical efficacy was 88.9%(104/117)in the TEL group and 82.9% (92/111) in the CFDN group, and the noninferiority of TEL compared to CFDN was confirmed.

2 . Bacteriological outcome

The bacteriological outcome was evaluated in 223 patients, and bacteriological efficacy in 143 patients, excluding 80 patients for whom the bacteriological outcome could not be determined, was 98.6% (71/72) in the TEL group and 93.0% (66/71) in the CFDN group. Total eradication, the sum of eradications for all causative pathogen isolated prior to administration, was 100.0% (114/114) in the TEL group and 94.1% (96/102) in the CFDN group.

3 . Safety

Safety was evaluated in 245 patients. The incidence of side effects in 242, excluding 3 for whom safety could not be determined, was 30.6% (37/121) in the TEL group and 35.5% (43/121) in the CFDN group, with no significant difference between groups.

Findings thus suggest that TEL 600 mg once daily for 5 days is as clinically effective and safe as CFDN 100 mg 3 times daily for 5 days in the management of skin and soft tissue infection.