

承認後20年目におけるビホナゾールの足白癬に対する有用性について

三井 浩・神田奈緒子・大西誉光・中居賢司・

鈴木 拓・渡辺晋一

帝京大学医学部皮膚科

(2008年10月30日受付)

国内承認後20年目におけるマイコスポール[®]クリーム1% (以下、ビホナゾールクリームとする) の1日1回塗擦による足白癬に対する有用性について、16例の足白癬患者 (小水疱型8例, 趾間型8例) を対象に検討した。対象症例のうち1例は皮膚症状が悪化したために、試験薬の投与を2週間で中止した。当該中止例は試験開始4週間後の真菌学的効果および皮膚症状改善度の判定では除外したが、総合臨床効果および有用度の判定では「無効例」および「無用例」として採用した。中止例を除いた症例での試験薬の平均投与日数 \pm SDは 26.5 ± 2.3 日 (21~28日) であった。試験開始4週間後の真菌陰性化率は100% (15/15例) であった。試験開始4週間後の掻痒, 発赤, 丘疹, 水疱・膿疱, 浸軟および鱗屑の各皮膚症状は試験開始時に比べて有意に改善し ($p<0.05$), ほとんど消失し, 皮膚症状改善度は93% (14/15例) であった。真菌学的効果と皮膚症状改善度から検討した総合臨床効果は81% (13/16例) であった。副作用は全例にみられなかった。総合臨床効果と安全性から検討した有用率は88% (14/16例) であった。今回の試験で、国内承認後20年目におけるビホナゾールクリームの足白癬に対する有用性は本剤開発時あるいは国内承認後10年目の試験結果とほぼ同様であることが確認できた。上市後約20年が経過した現在でも、ビホナゾールクリームは足白癬治療に対して有用な外用抗真菌剤であると考えている。

緒言

マイコスポール[®]クリーム1% (以下、ビホナゾールクリームとする) は有効成分としてイミダゾール系抗真菌薬ビホナゾールを1%含有する外用抗真菌剤である。本剤は、本邦では白癬, カンジダ症および癬風の皮膚真菌症治療を効能・効果として、1986年にバイエル薬品から販売された。

上市以来20年が経過する現在でも、本剤は白癬をはじめとする皮膚真菌症治療薬として汎用されていることから、臨床的満足度 (有用性) は高いものと推察されるが、現在の有用性を検証した報告はない。渡辺ら¹⁾は国内承認後10年目におけるビホナゾールクリームの足白癬に対する有効性を検討し、本剤開発時の有効性と変わらないことを本誌にて報告している。しかし、この試験実施から、さらに10年近くが経った現在における、ビ

ホナゾールクリーム足の白癬に対する臨床効果を検討することは非常に重要であると考えた。

そこで今回、国内承認後20年目におけるビホナゾールクリーム足の白癬に対する有用性について、本剤開発時および承認後10年目の試験と同様の方法で検討し、得られた結果を開発時および承認後10年目のものと比較したので報告する。

対象と方法

1. 対象

2003年4月から同年10月までの7ヵ月間に、当院皮膚科を外来受診した足の白癬患者のうち、治療開始前の直接鏡検で原因真菌を証明することができた患者を対象とし、試験目標症例数は20例とした。ただし、以下の条件に当てはまる患者は試験対象から除外した。

- (1) 角質増殖型足の白癬患者
- (2) 被験部位に接触性皮膚炎または化膿性感染症を合併している患者
- (3) 内服ステロイドを併用している患者
- (4) 試験開始1週間以内に他の外用抗真菌剤を使用していた患者
- (5) 試験開始1ヵ月以内に経口抗真菌剤を使用していた患者
- (6) アゾール系抗真菌薬に対してアレルギー性素因がある患者
- (7) 重症糖尿病などの重篤な全身性疾患に罹患している患者
- (8) その他、試験担当医師が対象として不適当と考えた患者

2. 試験薬

マイコスポール[®]クリーム1% (Bifonazole 1% 含有クリーム)

3. 投与方法

患者自身にビホナゾールクリームの適量を1日1回、入浴後または就寝前に被験部位に塗擦させた。被験部位の選択は足の白癬罹患部位のうち、皮膚症状が明確で、試験対象として最も適当と思われる部位を選定した。なお、被験部位の範囲は鶏卵大までとした。また、被験部位以外にも罹患部位がある場合には、試験薬を同様に使用することとした。投与期間は原則として、28日間(4週間)としたが、治癒、症状の悪化、副作用発現などが認められた場合には、試験担当医師の判断で試験薬の投与を中止しても良いこととした。

4. 併用薬

原則として、試験期間中はビホナゾールクリームの効果判定に影響を及ぼさずと考えられる薬剤の併用は行わないこととした。ただし、合併症治療のために、抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤などの投与が必要な場合には、使用薬剤名、投与期間、併用理由などを記録することとし、使用可とした。

5. 観察日

原則として、被験者を週1回来院させ、真菌学的所見、皮膚症状、副作用などの観察・調査を実施することとしたが、以下に示す必須項目の観察および判定は試験開始2週間後(14±2日後)および4週間後(28±3日後)に行った。

6. 観察項目

1) 症例背景

試験開始時に年齢、性別、病型、重症度、罹病期間、既往歴、合併症の症例背景を調査した。

2) 真菌学的検査

試験開始時および各観察日に、被験部位から得られた検査材料を直接鏡検し、原因真菌を観察した。また、試験開始時では培養により原因真菌を

分離，同定することとした。

3) 皮膚症状

試験開始時および各観察日に，痒痒，発赤，丘疹，水疱・膿疱，浸軟および鱗屑の各皮膚症状を観察した。なお，各皮膚症状の程度を主治医の判断により，以下の4段階（評点）にて判定した。なお，これらの症状が投与開始日から最終評価日を通してみとめられなかった症例は，集計から除外した。

[3]：症状が高度のもの

[2]：症状が中等度のもの

[1]：症状が軽度のもの

[0]：症状が認められないもの

4) 副作用

試験期間中，自覚症状を含む発疹などの皮膚所見や合併症・偶発症の有無について観察した。試験期間中に，新たに発現した自他覚所見は合併症・偶発症も含めて，試験薬との関連性を以下の5段階にて判定し，[1]，[2]および[3]を副作用とし，その内容，程度，発現時期，処置・経過などを記録することとした。

[1] 関連あり

[2] おそらく関連あり

[3] 関連あるかもしれない

[4] おそらく関連なし

[5] 関連なし

7. 効果判定

効果は以下の各基準に従い，試験開始2週間後（14±2日後）および4週間後（28±3日後）に判定した。

(1) 真菌学的効果

原因真菌の消長を直接鏡検で観察し，以下の2段階にて判定した。

1. 真菌消失

2. 真菌非消失

(2) 皮膚症状改善度

6項目の皮膚症状の観察結果を総合的に検討し，試験開始時との比較から，皮膚症状改善度を以下の5段階にて判定した。

1. 著明改善：皮膚症状が完全または大部分消失したもの

2. 中等度改善：皮膚症状が軽快したもの

3. 軽度改善：皮膚症状が若干軽快したもの

4. 不変：皮膚症状が不変のもの

5. 悪化：皮膚症状が悪化したもの

(3) 総合臨床効果

真菌学的効果および皮膚症状改善度を総合的に検討し，総合臨床効果を以下の4段階にて判定した。

1. 著効：真菌の消失が認められ，皮膚症状改善度が著明改善以上の場合

2. 有効：真菌の消失が認められ，皮膚症状改善度が中等度または軽度改善の場合

3. やや有効：真菌が存続し，皮膚症状改善度が軽度改善以上の場合

4. 無効：真菌の消失にかかわらず，皮膚症状改善度が不変あるいは悪化の場合

(4) 有用性

試験期間の全般を通じて，有効性および安全性を総合的に検討し，試験薬の有用性を以下の5段階にて判定した。

1. 極めて有用

2. 有用

3. やや有用

4. 無用

5. 有害

8. 統計解析手法

各皮膚症状の推移の解析は，Friedman検定およびTukeyの多重比較を用い，過去の試験成績との比較では，Mann-Whitney U検定および χ^2 検定を用いた。いずれも有意水準は両側5%とした。

結果

1) 患者背景

本試験には23例の足白癬患者を組み入れた。そのうち、試験開始後に受診がない症例5例を除く18例を副作用評価対象とし、さらに、プロトコル違反2例を除く16例を有効性および有用性評価対象症例とした。Table 1に示すように、有効性および有用性評価対象症例は男7例、女9例、平均年齢 \pm SDは 62.2 ± 16.1 歳(21~85歳)であった。足白癬の病型は小水疱型8例、趾間型8例で、重症度は軽症3例、中等症12例、重症1例、罹病期間の中央値は5ヵ月(1週間~15年)で、直接鏡検により全例に原因真菌を確認した。しかし、原因真菌が分離・同定できたのは、培養を施行した13例中8例(培養陽性率; 62%)であり、*Trichophyton mentagrophytes*が2例(2株)、*Trichophyton rubrum*が6例(6株)であった。既往歴がない患者は12例、ある患者が3例、不明(記載なしを含む)は1例、合併症がない患者は11例、ある患者は5例であった。

2) 治療効果

高脂血症の合併症があるものの、その他特殊な背景、臨床所見等はなかったが皮膚症状(浸軟および鱗屑)が悪化したために、試験薬の投与を2週間で中止した症例が1例(症例ID:7)であった。当該中止例は塩酸テルビナフィン錠の内服と塩酸アモロルフィンクリームの外用を4.5ヵ月併用することにより軽快した。中止例を除いた症例での試験薬の平均投与日数 \pm SDは 26.5 ± 2.3 日(21~28日)であった。なお、投与中止例(症例ID:7)は試験開始4週間後の真菌学的効果および皮膚症状改善度の判定では除外したが、総合臨床効果および有用度の判定では「無効例」および「無用例」として採用し、以下の集計を行った。

(1) 真菌学的効果

試験開始2週間後および4週間後の真菌学的効果をTable 2に示す。試験開始2週間後の真菌消失例数は小水疱型5例、趾間型3例、両病型の合計は8例で、真菌陰性化率は57%(8/14例)であった。試験開始4週間後の真菌消失例数は小水疱型および趾間型はそれぞれ8例および7例であり、両病型の合計の真菌陰性化率は100%(15/15例)であった。なお、試験開始2週間後の不明の2例は当該観察日に受診がなかった1例と記載漏れ1例によるものであった。

(2) 皮膚症状改善度

試験薬投与後の痒痒、発赤、丘疹、水疱・膿疱、浸軟および鱗屑の皮膚症状6項目について、試験開始時と試験開始2週間後および4週間後のシフトテーブルをTable 3, 4に示す。試験開始2週間後の皮膚症状は、中止例(症例ID:7)以外の症例では、試験開始時に比べ、ほぼ1段階あるいは2段階の改善がみられた。試験開始2週間後の痒痒、発赤、丘疹、水疱・膿疱および浸軟の項目では試験開始時に比べて有意な改善はみられなかったが、鱗屑の項目では有意に改善した($p < 0.05$)。試験開始4週間後では、鱗屑において軽度な症状が存続していた症例もみられたが、それ以外の項目では、ほとんど症状は消失した。いずれの皮膚症状項目も試験開始時に比べて有意な改善であった($p < 0.05$)。

試験開始2週間後および4週間後の皮膚症状改善度をTable 5に示す。試験開始2週間後の小水疱型では著明改善および中等度改善は合計6例、趾間型では合計5例にみられ、両病型の合計の皮膚症状改善率は73%(11/15例)であった。試験開始4週間後では、著明改善および中等度改善の合計は小水疱型および趾間型のいずれも7例であり、両病型の合計の皮膚症状改善率は93%(14/15例)であった。

Table 1. Patients' characteristics.

Patient ID	Age	Sex	Type of lesions	Severity	Duration of illness	Medical history	Complication	Isolated fungi
2	61	Female	Interdigital tinea pedis	Moderate	2 years	None	None	<i>T. rubrum</i>
3	60	Male	Interdigital tinea pedis	Mild	2 months	None	Hypertension	Not performed
4	69	Female	Plantar tinea pedis	Mild	10 years	None	Hypertension, insomnia, Sjogren's syndrome	<i>T. mentagrophytes</i>
5	39	Male	Interdigital tinea pedis	Moderate	5 months	Chronic tonsillitis	None	Negative culture
6	64	Female	Plantar tinea pedis	Moderate	1 year	None	None	Negative culture
7	77	Female	Interdigital tinea pedis	Moderate	1 week	None	Hyperlipidemia	Not performed
9	55	Female	Plantar tinea pedis	Moderate	3 months	Urticaria	None	<i>T. rubrum</i>
10	72	Female	Interdigital tinea pedis	Mild	2 weeks	None	Pityriasis rubra pilaris	Negative culture
14	53	Male	Interdigital tinea pedis	Moderate	2-3 years	None	None	<i>T. rubrum</i>
15	75	Female	Plantar tinea pedis	Moderate	1 month	None	None	Negative culture
16	61	Male	Plantar tinea pedis	Moderate	3 years	None	Transient ischemic attack, diabetes mellitus	<i>T. rubrum</i>
17	85	Female	Interdigital tinea pedis	Moderate	2 weeks	None	None	<i>T. mentagrophytes</i>
19	74	Female	Plantar tinea pedis	Severe	2 weeks	Hallux valgus	None	<i>T. rubrum</i>
20	52	Male	Plantar tinea pedis	Moderate	15 years	Unknown	None	Negative culture
22	21	Male	Plantar tinea pedis	Moderate	Unknown	None	None	Not performed
23	77	Male	Interdigital tinea pedis	Moderate	10 years	None	None	<i>T. rubrum</i>

Table 2. Mycological efficacy rating.

Type of lesions	Number of patients					
	2 weeks after study initiation			4 weeks after study initiation		
	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradicated	Persisted	Unknown
Plantar tinea pedis	5	1	2	8	0	0
Interdigital tinea pedis	3	5	0	7	0	0
Total	8	6	2	15	0	0
Mycological eradication rate	57% (8/14)			100% (15/15)		

Table 3. Shift table for scores on each skin symptom (2 weeks after study initiation).

Skin symptom	Number of patients																			
	Itching			Redness			Papules			Blisters/Pustules			Maceration			Scaling				
Score at baseline	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Score at Week 2	1	1	1	1	2	2	3	1	1	1	1	1	2	4	4	1	0	4	1	1
1	1	1	1	1	2	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mean (±SD) score	1.80±0.84			1.60±0.70			1.71±0.76			1.75±0.71			1.38±0.52			2.00±0.37				
Baseline	0.80±0.84			0.67±0.50			0.50±0.55			0.71±0.49			0.63±1.06			1.20±0.68				
Week 2	NS			NS			NS			NS			NS			<0.05				
P-value*	NS			NS			NS			NS			NS			<0.05				

* Friedman repeated measures analysis of variance on ranks followed by Tukey multiple comparison.

Table 4. Shift table for scores on each skin symptom (4 weeks after study initiation).

Skin symptom	Number of patients																			
	Itching			Redness			Papules			Blisters/Pustules			Maceration			Scaling				
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Score at baseline	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Score at Week 4	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Mean (±SD) score																				
Baseline	1.80±0.84			1.60±0.70			1.71±0.76			1.75±0.71			1.38±0.52			2.00±0.37				
Week 4	0.00±0.00			0.00±0.00			0.14±0.38			0.13±0.35			0.00±0.00			0.80±0.41				
P-value*	< 0.05			< 0.05			< 0.05			< 0.05			< 0.05			< 0.05				

* Friedman repeated measures analysis of variance on ranks followed by Tukey multiple comparison.

Table 5. Skin-symptom improvement rating.

Type of lesions	Number of patients											
	2 weeks after study initiation					4 weeks after study initiation						
	Markedly improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Worsened	Unknown	Markedly improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Worsened	Unknown
Plantar tinea pedis	2	4	1	0	0	1	5	2	1	0	0	0
Interdigital tinea pedis	1	4	2	0	1	0	4	3	0	0	0	0
Total	3	8	3	0	1	1	9	5	1	0	0	0
Skin-symptom improvement rate*	73 % (11/15)										93% (14/15)	

*. Percentage of patients assessed as "Markedly improved" or "improved"

(3) 総合臨床効果

真菌学的効果および皮膚症状改善度を総合的に検討した総合臨床効果を Table 6 に示す。試験開始2週間後では、著効および有効の合計は小水疱型では5例、趾間型は2例であり、両病型の合計の有効率は50% (7/14例) であった。4週間後では、著効および有効の合計は小水疱型では7例、趾間型は6例で、両病型の合計の有効率は81% (13/16例) であった。なお、試験開始2週間後の不明の2例は当該観察日に受診がなかった1例と記載漏れ1例であった。また、4週間後の無効の1例は中止例であった。

(4) 副作用

対象症例18例の全例で副作用の発現はなかった。なお、皮膚症状が悪化したために、試験薬投与を2週間で中止した症例(症例ID:7)は、試験薬による副作用ではなく、効果不十分による皮膚症状の悪化であると試験担当医師は判定した。

(5) 有用度

総合臨床効果と安全性を総合的に検討した有用度を Table 7 に示す。試験開始2週間後では、極めて有用および有用の合計は小水疱型では5例、趾間型は4例であり、両病型の合計の有用率は56% (9/16例) であった。4週間後では、極めて有用および有用の合計は小水疱型および趾間型のいずれも7例であり、両病型の合計の有用率は88% (14/16例) であった。なお、4週間後の無用の1例は中止例である。

考察

ビホナゾールクリームの内国開発時の足白癬に対する有効率は71.6% (212/296例) であった²⁾。また、国内承認後10年目におけるビホナゾールクリームの足白癬に対する有用性が試験され、4

Table 6. Overall clinical efficacy rating.

Type of lesions	Number of patients									
	2 weeks after study initiation				4 weeks after study initiation					
	Very effective	Effective	Slightly effective	Ineffective	Unknown	Very effective	Effective	Slightly effective	Ineffective	Unknown
Plantar tinea pedis	2	3	2	0	1	5	2	1	0	0
Interdigital tinea pedis	0	2	4	1	1	4	2	1	1	0
Total	2	5	6	1	2	9	4	2	1	0
Efficacy rate*	50% (7/14)				81% (13/16)					

*: Percentage of patients assessed as "Very effective" or "Effective"

Table 7. Usefulness rating.

Type of lesions	Number of patients											
	2 weeks after study initiation					4 weeks after study initiation						
	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Harmful	Unknown	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Harmful	Unknown
Plantar tinea pedis	2	3	2	0	0	1	5	2	1	0	0	0
Interdigital tinea pedis	1	3	3	1	0	0	5	2	0	1	0	0
Total	3	6	5	1	0	1	10	4	1	1	0	0
Usefulness rate*				56% (9/16)						88% (14/16)		

*: Percentage of patients assessed as "Very useful" or "Useful"

週間後の真菌陰性化率は74.7%、皮膚症状改善率は83.7%、総合臨床効果は71.7%、有用率は73.9%であった¹⁾。今回、国内承認後20年目における本剤の足白癬に対する有用性を開発時および承認後10年目の試験と同じ方法により検討した結果、4週間後の真菌陰性化率、皮膚症状改善率、総合臨床効果および有用率はそれぞれ100%、93%、81%および88%であり、いずれも開発時あるいは承認後10年目の試験結果よりも高い数値を示した。また、1990年に実施された二重盲検比較試験³⁾でのビホナゾールクリームの実験結果(74.5%)、皮膚症状改善率(67.9%)および総合臨床効果(74.5%)と比べても今回の結果は優れた値であった。さらに、WATANABEら⁴⁾は、511例の足白癬患者を対象としたルリコナゾールクリームとビホナゾールクリームの比較試験結果を2006年に報告しており、4週間後のビホナゾールクリームの真菌陰性化率は75.9%、皮膚症状改善率は91.7%、総合臨床効果は73.4%であった。開発時や承認後10年目の試験あるいは二重盲検試験等では、106~296例の足白癬患者を対象として実施されたのに対して、今回の対象患者は16例であった。今回の対象患者は少ないものの、承認後10年目の試験と有効性および有用性を比較したところ、統計学的な差を認めなかった($p=0.616$, Mann-Whitney U検定)。また、両試験結果を有効以上あるいは有用以上で集計した場合でも、両試験結果に統計学的な差を認めなかった($p=0.626$, Yates χ^2 検定)。このように、我々の行った今回のビホナゾールクリームの足白癬に対する臨床効果は開発時や承認後10年目の試験結果と比べて、少なくとも劣るものではないと考えている。

一方、試験開始2週間後の真菌陰性化率と皮膚症状改善率の間にわずかに乖離がみられ、特に趾間型足白癬で、その傾向が大きかった。ビホナゾールは真菌細胞のエルゴステロール生合成を阻

害するため、菌糸の伸長が抑制され、やがて真菌は死滅する。真菌細胞の増殖抑制や死滅により皮膚症状は改善されるが、死菌体は残骸として病巣や皮膚角層に残るために、鏡検下では菌体陽性として判定されることが乖離の要因ではないかと考えている。また、真菌学的効果は病型により差異がみられ、今回の試験では小水疱型の真菌学的効果は趾間型よりも高い傾向にあった。しかし、渡辺¹⁾は小水疱型に対するビホナゾールクリームの真菌学的効果（真菌陰性化率）は趾間型よりも低いという我々の結果とは逆の結果を報告している。この差異が何に起因するのかは現在のところ分析できていないが、罹病期間、重症度、罹患部位の範囲や原因真菌種などが関与している可能性があるのではないかと考えている。

今回の試験では、試験開始時に培養検査を行った13例中8例から原因真菌（*T. rubrum* 6株および*T. mentagrophytes* 2株）が分離され、培養陽性率は62%であった。日本医真菌学会疫学調査委員会が実施した2002年次皮膚真菌症疫学調査報告⁵⁾では、足白癬からの培養陽性率は47.0%であった。また、笠井⁶⁾は足白癬からの培養陽性率は68.1%であると報告していることから、今回の培養陽性率は満足できる結果であると考えている。しかし、今回分離した原因真菌8株のビホナゾールに対する感受性（MIC）測定は行っていない。渡辺¹⁾は承認後10年目の試験で分離した*T. rubrum* および*T. mentagrophytes* に対するビホナゾールのMICは、それぞれ0.01~1.25 $\mu\text{g/ml}$ および0.16~2.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、2.5 $\mu\text{g/ml}$ で両菌種の全株の増殖を抑制できたことを報告している。一方、KOGAら⁷⁾は*T. rubrum* に対するビホナゾールのMICは0.008~>1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀は>1 $\mu\text{g/ml}$ 、*T. mentagrophytes* では0.016~1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀は1 $\mu\text{g/ml}$ であったことを報告している。これらの結果より、少なくとも両真菌種のビホナゾールに対する感受性は、この10

年間に大きな変化はないものと考えている。また、試験薬1g中にビホナゾールは10mgが含有されているため、罹患部位に塗擦後は、両原因真菌のMICを上回る十分な量のビホナゾールが角質層には分布、滞留するものと推察される。これらのことから、開発時や承認後10年目の試験と変わらない優れたビホナゾールクリームの臨床効果が今回の試験でもみられたものと考えている。

2002年次皮膚真菌症疫学調査報告⁵⁾では、足白癬は皮膚糸状菌症の60.2%を占め、1991年、1992年、1996年および1997年次疫学調査結果（54.7~59.2%）よりも上回る傾向にあった。また、足白癬から分離される真菌は*T. rubrum* と*T. mentagrophytes* がほぼ100%を占め、その比は1.7であり、1992年および1997年と変化はなかったことが報告されている。上市後約20年が経過した現在でも、足白癬の原因真菌に大きな変化がないこと、ビホナゾールクリームは*T. rubrum* と*T. mentagrophytes* に対して優れた抗真菌力を有していることから、足白癬治療に対して有用な外用抗真菌剤であると考えている。

文献

- 1) 渡辺晋一, 高橋 久, 中村遊香, 他: 承認後10年目におけるBifonazoleの足白癬に対する基礎的・臨床的検討。第2報 臨床的検討。Jpn. J. Antibiotics 49:1095~1108, 1996
- 2) Bifonazole 研究班: 皮膚真菌症に対するBifonazoleクリームの臨床的検討—二重盲検法によるClotrimazoleとの比較—。西日本皮膚科45: 827~838, 1993
- 3) MT-861 研究班: 皮膚真菌症に対するMT-861クリームの臨床評価—Bifonazoleクリームを対照薬とするWell-controlled comparative study—。西日本皮膚科54: 101~113, 1992
- 4) WATANABE, S.; H. TAKAHASHI, T. NISHIKAWA, et al.: A comparative clinical study between 2 weeks of luliconazole 1% cream treatment and 4 weeks of bifonazole 1% cream treatment for tinea pedis. Mycoses 49: 236~241, 2006

- 5) 日本医真菌学会疫学調査委員会（委員長：西本勝太郎）：2002年次皮膚真菌症疫学調査報告。Jpn. J. Med. Mycol. 47: 103~111, 2006
- 6) 笠井達也：皮膚真菌症の疫学。国立仙台病院皮膚科30年の観察を中心に。Jpn. J. Med. Mycol. 47: 5~9, 2006
- 7) KOGA, H.; Y. TSUJI, K. INOUE, *et al.*: *In vitro* antifungal activity of luliconazole against clinical isolates from patients with dermatomycoses. J. Infect. Chemother. 12: 163~165, 2006

Usefulness of bifonazole for treatment of tinea pedis in the 20th year after approval

HIROSHI MITSUI, NAOKO KANDA, TAKAMITSU OHNISHI, KENJI NAKAI,
TAKU SUZUKI and SHINICHI WATANABE

Department of Dermatology, Teikyo University School of Medicine

We studied the usefulness of Mycospor[®] Cream 1% (hereinafter referred to as “bifonazole cream”), which was approved 20 years ago in Japan, with once-daily application in 16 patients with tinea pedis (plantar tinea pedis, n=8; interdigital tinea pedis, n=8). One of them discontinued after 2 weeks of study treatment due to aggravation of skin symptoms. This subject was excluded from assessment of mycological activity and skin-symptom improvement at 4 weeks after initiation of treatment, but included in overall clinical efficacy rating and usefulness rating as an “ineffective” and “useless” case. The mean (\pm SD) duration of study treatment among the 15 subjects (excluding the discontinued subject) was 26.5 ± 2.3 days (range: 21 to 28 days). The mycological eradication rate at Week 4 was 100% (15/15 subjects). The scores on all skin symptoms (itching, redness, papules, blisters, pustules, maceration, and scaling) at Week 4 significantly improved from the respective baseline scores ($p < 0.05$), and almost all skin symptoms disappeared. The skin-symptom improvement rate was 93% (14/15 subjects). The overall clinical efficacy rate, which was assessed based on mycological efficacy and skin-symptom improvement rating, was 81% (13/16 subjects). No adverse reaction was observed in any of the subjects. The usefulness rate, which was assessed based on overall clinical efficacy and safety rating, was 88% (14/16 subjects). In this study, we confirmed that the usefulness of bifonazole cream for the treatment of tinea pedis was consistent with the results of studies performed before approval and 10 years after approval. About 20 years have passed since its launch, but bifonazole cream still remains a useful antifungal drug for topical treatment of tinea pedis.