

浅在性皮膚化膿性疾患に対する BMY-28100 と  
cefaclor の二重盲検比較試験

野 原 望<sup>1,2)</sup>

中国中央病院（岡山大学名誉教授）

荒 田 次 郎<sup>1,2,5)</sup>・秋 山 尚 範

岡山大学医学部皮膚科\*

大 河 原 章・小 熊 修 子

北海道大学医学部皮膚科

久木田 淳・比留間政太郎・成吉加代子

防衛医科大学校皮膚科

高 橋 久<sup>2)</sup>・川口 新暉・川口 早苗

帝京大学医学部皮膚科

石橋 康正<sup>2)</sup>・渡辺 亮治・乃木田俊辰

東京大学医学部皮膚科

戸 田 浄・太田みどり・生野 重明

四 宮 茂・尾 作 文

東京通信病院皮膚科

原田昭太郎・大河内仁志・尹 淑 香

中 西 浩・高野志津子

関東通信病院皮膚科

西脇 宗一・漆 畑 修・浅島 裕雄

東邦大学大橋病院皮膚科

富澤 尊儀・塚本宏太郎・山田 耕次

関東労災病院皮膚科

安 野 洋 一・奥 田 良 治

京都府立医科大学皮膚科

朝田 康夫・芝 吉 輝・黒川 一郎・赤枝 民世

関西医科大学皮膚科

三 好 薫・中務 昌弘・武井 洋二

川崎医科大学川崎病院皮膚科

高 岩 堯・西 本 正 賢

香川医科大学皮膚科

小 玉 肇・山本 康生・池田 政身

高知医科大学皮膚科

田代 正昭・瀬戸山 充・久留 博史

鹿児島大学医学部皮膚科

小 川 暢 也<sup>3)</sup>

愛媛大学医学部薬理学

出 口 浩 一<sup>4)</sup>

東京総合臨床検査センター研究部

<sup>1)</sup>: 世話人

<sup>2)</sup>: 判定委員

<sup>3)</sup>: コントローラー

<sup>4)</sup>: 細菌学的検査担当者

<sup>5)</sup>: 論文執筆者

(平成2年6月16日受付・平成2年8月3日受理)

浅在性皮膚化膿性疾患に対する新しいセフェム系経口抗生物質 BMY-28100 の有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため、ceftiofur (以下 CCL) を比較対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。1日投与量は両薬剤群とも 750 mg (分3) とし、第 I ~ IV および第 VI 群は 7 日間、第 V 群は 10 日間連続投与とした。総投与例数は 252 例 (両薬剤群共 126 例) であったが、そのうち解析対象症例数は、臨床効果については 227 例 (BMY-28100 群 116 例, CCL 群 111 例)、概括安全度については 245 例 (BMY-28100 群 121 例, CCL 群 124 例)、有用性については 227 例 (BMY-28100 群 116 例, CCL 群 111 例) であり、以下の成績を得た。

1. 臨床効果は BMY-28100 群 81.9% (95/116)、CCL 群 82.9% (92/111) の有効率を (有効以上) 示し、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、疾患群別臨床効果では、第 I 群で BMY-28100 群が有効率において有意に優れていた。

2. 細菌学的効果は全体では BMY-28100 群 86.3% (63/73)、CCL 群 79.3% (46/58) の菌消失率を示し、両薬剤群間に有意差は認められなかったが、*Staphylococcus aureus* 感染例において BMY-28100 群は 95.8% (23/24) と CCL 群 66.7% (8/12) に比し、有意に優れていた。

3. 副作用は BMY-28100 群 121 例中 4 例 (3.3%)、CCL 群 124 例中 3 例 (2.4%) に見られたが、発現率には両薬剤群間に有意差は認められなかった。臨床検査値の異常は BMY-28100 群 2.9% (3/105)、CCL 群 8.6% (9/105) に見られたが両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、副作用および臨床検査値の異常を考慮した概括安全度は BMY-28100 群 90.1% (109/121)、CCL 群 89.5% (111/124) の安全率 (安全のみ) を示し、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4. 臨床効果および安全性を考慮して判定した有用性は BMY-28100 群 81.9% (95/116)、CCL 群 80.2% (89/111) の有用率 (有用以上) を示し、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、BMY-28100 は CCL と同等の効果が期待でき、浅在性皮膚化膿性疾患の治療薬として安全性の高い有用性のある薬剤と考えられた。

**Key words** : BMY-28100, ceftiofur, 浅在性皮膚化膿性疾患

BMY-28100 は 1983 年に Bristol-Myers 研究所株式会社東京研究所で開発された非エステル型の経口用セフェム系抗生物質である。グラム陽性、陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陽性菌に優れた抗菌力を示す。本剤の構造式は Fig. 1 のとおりである。

本剤の基礎および臨床成績はすでに報告されており、皮膚組織中にもかなり良好な移行が認められ、臨床的にも本剤の浅在性化膿性疾患に対する有用性が確認されている。

今回、我々は浅在性皮膚化膿性疾患に対する有効性、安全性ならびに有用性を、より客観的に評価する目的で、ceftiofur

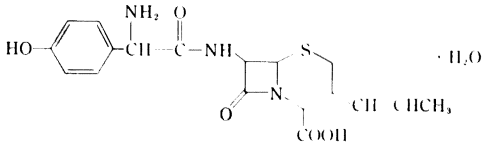


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100

clor (CCL)を対照薬とした二重盲検比較試験を実施したので、その成績を報告する。

I. 対象と方法

1. 研究参加施設と研究期間

昭和63年6月から平成元年9月までの期間に上記の多施設(15施設)による比較試験を実施した。

2. 対象疾患

起炎菌、病巣の経過および抗菌剤の治療効果から分類される次の6つの疾患群の浅在性化膿性疾患を対象とした。

- 第I群：毛囊炎(毛包炎)、尋常性毛瘡
- 第II群：癬、癬腫症、癬
- 第III群：伝染性膿痂疹
- 第IV群：蜂巣炎、丹毒、表在性リンパ管(節)炎、急性爪囲炎(ひょう疽を含む)
- 第V群：皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、炎症性粉瘤(感染性粉瘤)
- 第VI群：外傷、熱傷、手術創などの二次感染(急性のものに限る)

3. 対象患者

細菌感染症として症状所見の明確な16歳以上の患者(性別、入院、外来は問わず)を対象とした。なお、下記のいずれかに該当する患者への投与はしないこととした。

1) 起炎菌と考えられるものが緑膿菌、セラチア、真菌であることが明らかな症例。

2) 本剤投与直前の治療で、BMY-28100またはCCLが投与された症例。

3) セフェム系薬剤、ペニシリン系薬剤に対するアレルギーの既往のある症例。

4) 基礎疾患の重篤な症例。

5) 本剤投与前の治療で、抗菌剤が投与されすでに症状が改善しつつある症例。

6) 重篤な心、肝および腎障害のある症例。

7) 妊婦および授乳中の婦人。

8) その他主治医が不適当と認めた症例。

4. 患者の同意

本試験の実施に際しては、患者または家族に対して薬剤についてよく説明し、文書または口頭で同意を得ておくこととした。

5. 試験方法

1) 試験薬剤の種類と方法

本試験にはBMY-28100 250 mgカプセル(BMY-28100として250 mg力価含有)およびCCL 250 mgカプセル(CCLとして250 mg力価含有)とそれぞれ外観上識別不能なプラセボを使用しダブルブライン法により検討した。CCLカプセルおよびそのプラセボは塩野義製薬株式会社より提供を受けた。

2) 薬剤の割り付け

薬剤はFig. 2に示すように1日量BMY-28100 3カプセルとCCLプラセボ 3カプセルまたはBMY-28100プラセボ 3カプセルとCCL 3カプセルを組み合わせたものを用意し第I~IV群および第VI群は7日分、第V群は10日分を1箱に入れ1症例分とした。

薬剤の割り付けはコントローラーが4症例分を1組とし、各組はBMY-28100群2症例分とCCL群2症例分で構成されるよう無作為割り付けを行った。コントローラーは前述の割り付けの他、識別不能性の保証、key codeならびにemergency keyの保管、開鍵、開

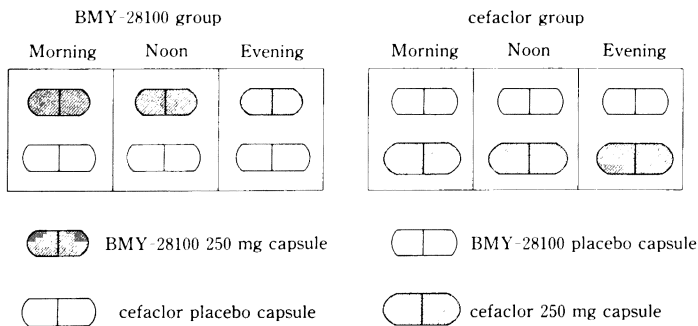


Fig. 2. Test drug packages

鍵後のデータの不变性の保証などにあたった。

### 3) 品質試験

コントローラーが無作為に抜き取ったサンプルについて、早薬科大学薬剤学教室（永井恒司教授）において試験開始前および終了後に含量試験および崩壊試験などの製剤試験が実施され、両薬剤とも規格に適合することが確認された。

### 4) 投与方法および投与期間

患者の受付順に群別に割り付けられた薬剤番号順に1回に2カプセルずつ1日3回、朝・昼・夕に毎食後分割経口投与することとした。

投与は原則として群別第I～IV群および第VI群は7日間連続投与、群別第V群は10日間連続投与とし、最低3日間（9回分）は投与することとした。

### 6. 併用薬剤および外科的処置

内用、外用を問わず、他の抗菌剤との併用は行わず、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱鎮痛剤、γグロブリン製剤の併用は避けることとした。また、原則として外用薬の新たな併用は行わないこととした。外科的処置についても原則として行わないこととした。やむを得ず他の薬剤を併用した場合や、外科的処置を行った場合には、調査表に併用薬剤名および外科的処置法等を記載することとした。

### 7. 投与中止

投与期間中に下記のような場合には担当医の判断で投薬を中止してもよいこととした。ただしこの場合も終了時に実施すべき検査を必ず行い、中止時点における症例の評価を行うこととした。

1) 症状が改善、治癒し、投薬の必要がなくなった時。ただし、この判断は投薬開始後最短3日間（9回分）経過した時点で行うこととした。

2) 薬剤の効果が期待できず、無効と判断された時。ただし、無効の判定は最短3日間（9回分）経過した時点で行うこととした。

3) 副作用のため継続投与できない時（その後の経過も観察記録する）。

4) 対象から除外すべき条件が投与開始後判明した場合。

5) 服薬が規定より著しく逸脱したとき。

6) その他主治医が中止の必要を認めた場合。

なお、試験薬剤投与中止後に他の抗菌剤にて治療を行った場合は、その薬剤名、用法、用量、投与期間および臨床効果を記録することとした。

### 8. 主治医による観察および評価項目

Table 1に掲げるような各時期に、各項目別に評価・観察した。

Table 1. Evaluation items by observation day

Item	Evaluation day				
	First visit	Day 3 (day 2-4)	Day 5 (day 5,6)	Day 7 (day 7,8)	Day 10* (day 9-11)
Severity	○				
Disease state at first visit	○				
Confirmation of drug taking	○	○	○	○	○
Subjective and objective symptoms	○	○	○	○	○
Overall clinical evaluation		○	○	○	○
Side effects	○	○	○	○	○
Laboratory examination	○ (0-6 days before treatment)			** (0-3 days after end of treatment)	○ (0-3 days after end of treatment)
Bacteriological examination	○	○	○	○	○

\* only group V

\*\* except group V

## 1) 重症度 (治療開始日)

投与開始時に皮膚症状および全身症状から重症度を次の3段階で評価した。

- 1: 軽症
- 2: 中等症
- 3: 重症

## 2) 治療開始時病勢

投与開始時の病勢を次の3段階で評価した。

- 1: 急激悪化中
- 2: 悪化中
- 3: 進行停止

## 3) 体温、自・他覚症状

(1) 体温は観察日の最高体温とした。

(2) 下記の症状について観察、評価するが、観察日は第I～IV群および第VI群では投与開始日、3日後(2～4日後)、5日後(5、6日後)および7日後(7、8日後)とし、第V群ではさらに10日後(9～11日後)も加えた。

疾患群別の評価項目を下記の通りとした。

第I群: 発赤、丘疹、膿疱

第II群: 発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結

第III群: 発赤、水疱、びらん、発疹新生

第IV群: 発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結

第V群: 発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結

第VI群: 発赤、腫脹、自発痛、圧痛、膿苔付着、浸出液

観察日ごとに症状の程度を次の5段階で評価した。

- 0: なし
- 1: 軽度
- 2: 中等度
- 3: 高度
- ③: 高度から増悪した場合

## 4) 全般改善度

観察日ごとに投与前と比較した自覚症状・他覚症状の改善を次の6段階で評価した。

- 1: 治癒
- 2: 著明改善
- 3: 改善
- 4: やや改善
- 5: 不変
- 6: 増悪

## 5) 副作用

投与開始後、観察日ごとに副作用の有無を確認し、副作用のあった場合は、その種類、程度、発現日、転帰、処置、薬剤との関係などを調査表に記入することとした。

## 6) 臨床検査

投与開始前および終了後に下記の臨床検査を行うが、臨床検査値に異常変動を認めた場合は、可能な限り追跡調査し、薬剤との因果関係を調査表に記入することとした。

血液学的検査: 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数

血液生化学的検査: S-GOT, S-GPT, Al-p, 総ビリルビン, BUN, S-Cr, Na, K, Cl

尿検査: 蛋白、糖、ウロビリノーゲン

## 7) 細菌学的検査

病巣の細菌学的検査は、投与開始日および可能ならば観察日ごとに実施するものとし、採取した検体からの菌の分離・同定と最小発育阻止濃度(MIC)測定は、東京総合臨床検査センター研究部(責任者: 出口浩一)にて一括して測定した。なお、MICの測定は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って行った。

## 8) 評価ならびに判定

## (1) 臨床効果

投与終了時の全般改善度をもとに病期、病勢、治療までの期間などを考慮に入れて総合的に次の4段階で評価した。

- 1: 著効
- 2: 有効
- 3: やや有効
- 4: 無効

## (2) 概括安全度

全投与期間を通じて副作用および臨床検査値の異常変動の有無を勘案し、次の4段階で評価した。

- 1: 安全 (副作用・臨床検査値の異常変動なし)
- 2: ほぼ安全 (副作用・臨床検査値の異常変動はあったが無処置で服薬継続)
- 3: 安全性に問題あり (副作用・臨床検査値の異常変動があり他処置にて服薬継続)
- 4: 安全ではない (副作用・臨床検査値の異常変動があり、医師の判断で中止あるいは中止すべきであった)

## (3) 有用性

臨床効果と概括安全度を勘案し、次の5段階で評価した。

- 1: 極めて有用
- 2: 有用
- 3: やや有用
- 4: 有用性なし
- 5: 好ましくない

## 9. 判定委員会による判定

判定委員、コントローラーおよび細菌学的検討担当

者で構成する判定委員会により、次の項目について、判定を行った。

1) 臨床効果

主治医による調査表をもとに主治医判定の妥当性を検討した。

2) 細菌学的効果

細菌学的検査結果に基づき、次の5段階で評価した。

- 1: 陰性化
- 2: 一部消失
- 3: 菌交代
- 4: 不変
- 5: 不明

ただし、投与終了時、細菌学的検討を実施していな

い症例であっても次のものは陰性化として扱う。

- i) 治癒の症例
- ii) 下記の症状がなくなった症例

第I群: 膿疱

第II, IV, V群: 腫脹, 自発痛, 圧痛

第III群: 水疱, びらん

第VI群: 膿苔付着, 浸出液

10. 症例の取り扱い

本試験終了後判定委員会を開催し、除外および脱落症例の決定、解析方法などについて検討し、コントローラーならびに本研究参加施設の代表者立ち会いのもとに検討内容の確認を行いデータを固定した後、コントローラーにより key code を開封した。

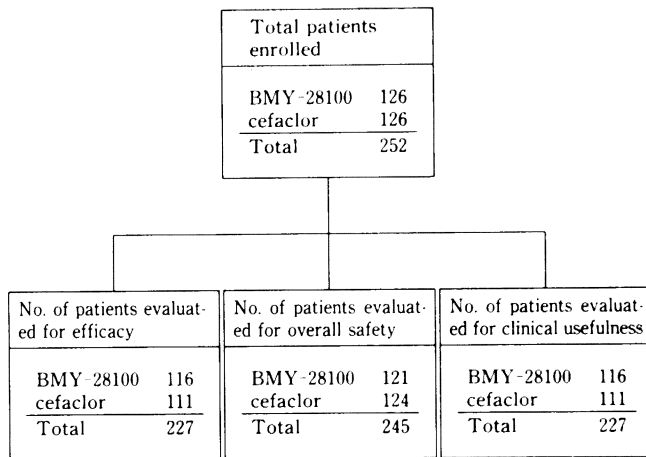


Fig. 3. Breakdown of patients by evaluation

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

Reason	Efficacy		Overall safety		Clinical usefulness	
	BMY-28100	cefaclor	BMY-28100	cefaclor	BMY-28100	cefaclor
Administration of cefaclor prior to treatment	2	1			2	1
Insufficient wash out period		1				1
Overlapping use of drugs		1				1
Lost to follow up	5	2	5	2	5	2
Protocol deviation (observation day)	2	3			2	3
Duration of therapy* (less than 3 days)	1	5			1	5
Insufficient compliance		2				2
Total	10	15	5	2	10	15

\* Aggravated cases were not excluded

Table 3-1. General characteristics of patients

		BMY 28100	Cefactor	Statistical test
		116	111	
Sex	male	62	65	NS
	female	54	46	
Age (yrs.)	13 ~ 19	12	11	NS
	20 ~ 29	32	27	
	30 ~ 39	20	24	
	40 ~ 49	13	13	
	50 ~ 59	14	12	
	60 ~ 69	16	17	
	70 ~ 79	6	6	
80 ~ 88	3	1		
In/ out patient	inpatient	4	5	NS
	outpatient	112	106	
Severity	severe	10	12	NS
	moderate	86	77	
	mild	20	22	
Days after onset	within 3 days	46	39	NS
	4 ~ 7 days	37	38	
	~ 2 weeks	11	16	
	~ 1 month	4	10	
	~ 6 months	7	2	
6 months ~	11	6		
Disease group	I	27	20	NS
	II	22	23	
	III	6	8	
	IV	22	19	
	V	25	25	
	VI	14	16	
Complication	no	78	77	NS
	yes	38	34	
Concurrent drug	no	107	104	NS
	yes	9	7	
Surgical intervention	no	74	73	NS
	yes	42	38	

Table 3 2. General characteristics of patients

		BMY 28100	Cefaclor	Statistical test
		116	111	
Disease state at first visit	remarkably aggravating	32	23	NS
	aggravating	79	78	
	stationary	5	10	
Antibiotics prior to test drug administration	no	113	109	NS
	yes	3	2	
Duration of test drug administration	3 days	6	7	NS
	4 ~ 7 days	95	91	
	8 ~ 10 days	15	13	
Location of lesion	head · face	46	30	NS
	trunk	33	31	
	hand	9	6	
	foot	10	11	
	arm	2	1	
	leg	10	23	
	2 or more	6	8	
	other	0	1	

## 11. 解析

解析計画については key code 開封前にコントローラーと判定委員会の間で協議し決定した。解析は、データの性質、尺度に応じて Wilcoxon 2 標本検定 (Mann-Whitney U 検定)、分割表  $\chi^2$  検定、Fisher の直接確率計算法を用いた。臨床効果は「著効」および「有効」以上、概括安全度は「安全」、有用性は「極めて有用」および「有用」以上、全般改善度は「著明改善」以上および「改善」以上、細菌学的効果は「陰性化+菌交代」で区切って解析を行った。経時データである評価日別全般改善度、評価日別自他覚症状については、最も効果判定に適していると考えられる時期として、全般改善度は3日目(第V群は7日目)、自他覚症状は開始日および3日目(第V群は7日目)のみに検定を行った。開始日の自他覚症状の重症度の偏りの補正には層別 Wilcoxon 2 標本検定を用いた。検定は両側5%水準とした。なお、1薬剤群五例未満の項目では検定は省略した。

## II. 結 果

### 1. 症例の内訳

Fig. 3 に症例の内訳を示した。総症例数 252 例 (両

薬剤群共 126 例) のうち、臨床効果、細菌学的効果などの有効性解析対象症例は 227 例 (BMY-28100 群 116 例, CCL 群 111 例)、概括安全度解析対象症例は 245 例 (BMY-28100 群 121 例, CCL 群 124 例)、有用性解析対象症例は 227 例 (BMY-28100 群 116 例, CCL 群 111 例) であった。

なお、疾患群は第 V 群であるが他群の薬剤を投与したものが 3 例あったが、作為的なものではなく、また観察も充分行われていることより、第 V 群として採用することとした。

解析対象外症例の内訳を Table 2 に示した。

### 2. 背景因子

#### 1) 患者の背景因子

性、年齢、入院・外来、重症度、罹病期間、疾患群、合併症の有無、併用薬剤の有無、外科的処置の有無、治療開始時病勢、抗生物質の前投薬の有無、服薬期間および病巣部位につき偏りを検討した。Table 3 に示したように患者の背景因子には有意の偏りは認められなかった。

#### 2) 疾患分布

各疾患群中の疾患分布を Table 4 に示した。両薬剤



Table 4. Distribution of disease

	Disease	BMY 28100	Cefaclor	Statistical test
Group I	folliculitis	21	19	NS
	syccosis vulgaris	6	1	
	subtotal	27	20	
Group II	furuncle	14	18	NS
	furunculosis	2	4	
	carbuncle	6	1	
	subtotal	22	23	
Group III	impetigo contagiosa	6	8	
Group IV	erysipelas	2	2	NS
	phlegmon	9	9	
	lymphangitis · lymphadenitis	3	3	
	acute paronychia	8	5	
	subtotal	22	19	
Group V	subcutaneous abscess	4	6	NS
	hidradenitis suppurativa	1	2	
	infected atheroma	20	17	
	subtotal	25	25	
Group VI	secondary infection	14	16	
	Total	116	111	

群間に有意な偏りは認められなかった。

### 3) 分離菌

分離菌を Table 5 に示した。菌種およびその分離頻度において両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。BMY-28100群で78.4% (91/116)、CCL群で70.3% (78/111) に菌が検出されたが、そのうち *S. aureus* が検出されたのはそれぞれ 47.3% (43/91)、41.0% (32/78)、coagulase negative staphylococci (CNS) が検出されたのは 42.9% (39/91)、38.5% (30/78) であった。

### 3. 臨床効果

#### 1) 臨床効果 (Table 6)

BMY-28100 群 116 例中著効 64 例, 有効 31 例, やや

有効 12 例, 無効 9 例で著効率 55.2%, 有効率 81.9%, CCL 群 111 例中著効 55 例, 有効 37 例, やや有効 12 例, 無効 7 例で著効率 49.5%, 有効率 82.9% であり, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 2) 疾患群別臨床効果

疾患群別の臨床効果を Table 7 に示した。第 I 群の有効率は BMY-28100 群 74.4%, CCL 群 65.0%, 第 II 群ではそれぞれ 86.4%, 91.3%, 第 III 群ではそれぞれ 5/6, 7/8, 第 IV 群ではそれぞれ 72.7%, 94.7%, 第 V 群ではそれぞれ 88.0%, 84.0%, 第 VI 群ではそれぞれ 92.9%, 75.0% であった。

第 I 群において BMY-28100 群が著効率で 59.3% と CCL 群の 25.0% に比し有意に優れていた (Fisher's

Table 5. Distribution of organisms isolated before treatment

	Organism	BMJ 28100	Cefaclor	Statistical test
Monomicrobial isolation	Gram positive cocci and rods (GPC and GPR)	64	47	NS <sup>1)</sup>
	<i>S. aureus</i>	30	19	
	CNS	34	23	
	<i>S. pyogenes</i>		2	
	<i>E. durans</i>		1	
	<i>Corynebacterium</i> sp.		2	
	Gram negative rods (GNR)	3	4	NS <sup>2)</sup>
	<i>E. coli</i>		2	
	<i>E. aerogenes</i>	2	1	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	Anaerobes	4	7	
	<i>P. acnes</i>	3	7	
	<i>P. tetradius</i>	1		
	subtotal	71	58	NS <sup>3)</sup>
Polymicrobial isolation	<i>S. aureus</i> , CNS included (SC)	2	3	NS <sup>4)</sup>
	<i>S. aureus</i> + CNS	1	2	
	<i>S. aureus</i> + CNS + <i>C. diversus</i>	1	1	
	<i>S. aureus</i> included (S)	11	10	
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	5	7	
	<i>S. aureus</i> + <i>S. agalactiae</i>	2		
	<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>	3		
	<i>S. aureus</i> + <i>E. avium</i>		1	
	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>		2	
	<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		
	CNS included (C)	3	4	
	CNS + <i>S. pyogenes</i>	1		
	CNS + <i>E. faecalis</i>	1		
	CNS + <i>E. faecium</i>	1		
	CNS + <i>E. avium</i>		1	
	CNS + <i>Corynebacterium</i> sp.		2	
	CNS + <i>K. pneumoniae</i>		1	
	Others	4	3	
	<i>Corynebacterium</i> sp. + <i>Peptostreptococcus</i> sp.		1	
	<i>S. agalactiae</i> + <i>E. coli</i>	1		
<i>E. faecalis</i> + <i>K. oxytoca</i>	1			
<i>P. tetradius</i> + <i>B. corrodens</i>	1			
<i>E. aerogenes</i> + <i>S. marcescens</i>		1		
<i>P. mirabilis</i> + <i>C. diversus</i>		1		
<i>C. freundii</i> + <i>M. morgani</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1			
	subtotal	20	20	
	Total	91	78	

1) Distribution of organisms in monomicrobial isolation

2) Distribution of GPC and GPR, GNR and anaerobes

3) Distribution of organisms in monomicrobial and polymicrobial isolation

4) Distribution of SC, S, C, and others

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 6. Overall efficacy

Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test		
		excellent	good	fair	poor	excellent	≥good	U test	Fisher's test	
									excellent	≥good
BMY-28100	116	64	31	12	9	55.2	81.9	NS	NS	NS
Cefaclor	111	55	37	12	7	49.5	82.9			

Table 7. Efficacy in each disease group

Disease group	Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test		
			excellent	good	fair	poor	excellent	≥good	U test	Fisher's test	
										excellent	≥good
I	BMY-28100	27	16	4	4	3	59.3	74.1	NS	BMY >CCL (p=0.037)	NS
	cefaclor	20	5	8	5	2	25.0	65.0			
II	BMY-28100	22	12	7	2	1	54.5	86.4	NS	NS	NS
	cefaclor	23	11	10	1	1	47.8	91.3			
III	BMY-28100	6	5	0	0	1	—	—	NS	NS	NS
	cefaclor	8	5	2	0	1	—	—			
IV	BMY-28100	22	10	6	2	4	45.5	72.7	NS	NS	NS
	cefaclor	19	10	8	1	0	52.6	94.7			
V	BMY-28100	25	15	7	3	0	60.0	88.0	NS	NS	NS
	cefaclor	25	14	7	1	3	56.0	84.0			
VI	BMY-28100	14	6	7	1	0	42.9	92.9	NS	NS	NS
	cefaclor	16	10	2	4	0	62.5	75.0			

CCL: cefaclor

test:  $p < 0.05$ )。その他の群では両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

#### 4. 概括安全度 (Table 8)

BMY-28100 群 121 例中安全 109 例, ほぼ安全 11 例, 安全性にやや問題あり 1 例で安全率は 90.1%, CCL 群では 124 例中安全 111 例, ほぼ安全 12 例, 安全性にやや問題あり 1 例で安全率は 89.5% であり, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 5. 有用性 (Table 9)

BMY-28100 群 116 例中, 極めて有用 57 例, 有用 38

例, やや有用 12 例, 有用でない 9 例で, 有用以上(有用率)は 81.9%, CCL 群では 111 例中, 極めて有用 50 例, 有用 39 例, やや有用 15 例, 有用でない 7 例で有用率は 80.2% であり, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 6. 疾患別臨床効果 (Table 10)

いずれの疾患においても両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 7. 分離菌別臨床効果 (Table 11)

分離菌別臨床効果において両薬剤間に有意な差は認

Table 8. Overall safety

Drug	No. of patients	Overall safety				Statistical test	
		safe (safety rate* %)	almost safe	safety slightly suspicious	not safe	U-test	Fisher's test
BMY 28100	121	109 (90.1)	11	1	0	NS	NS
Cefaclor	124	111 (89.5)	12	1	0		
				(9.9)			
				(10.5)			

\* safe / no. of patients

Table 9. Clinical usefulness

Drug	No. of patients	Clinical usefulness					Usefulness rate (%)		Statistical test		
		remarkably useful	useful	slightly useful	not useful	undesirable	remarkably useful	≥ useful	U test	Fisher's test	
										remarkably useful	≥ useful
BMY 28100	116	57	38	12	9	0	49.1	81.9	NS	NS	NS
Cefaclor	111	50	39	15	7	0	45.0	80.2			

められなかった。*S. aureus* が単独に検出された症例の著効率 (excellent) はBMY-28100 53.3%, CCL47.4%, 有効率 (≥good) はそれぞれ 96.7%, 78.9% であり有意差ではないが BMY-28100 の有効率が高かった。

#### 8. 疾患群別評価日別全般改善度 (Table 12)

第 VI 群の 3 日目全般改善度において CCL 群が有意に優れていたが (Fisher's test:  $p < 0.05$ ), 他の疾患群においては両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 9. 疾患群別自覚症状の経過 (Tables 13~18)

##### 1) 第 I 群 (Table 13)

発赤, 丘疹, 膿疱の程度の分布は, 投与前, 評価日 3 日目とも両薬剤群間に有意の差は認められなかった。

##### 2) 第 II 群 (Table 14)

投与前各症状の程度の分布において両薬剤群間に有意差は認められなかった。評価日 3 日目では自発痛の程度に有意差 (U-test:  $p < 0.05$ ) が認められ, BMY-28100 群が優れていた。

##### 3) 第 III 群 (Table 15)

投与前各症状の程度の分布は両薬剤群間に有意差は認められなかった。評価日 3 日目においては症例数が少なかったため検定は実施しなかった。

##### 4) 第 IV 群 (Table 16)

各症状の程度の分布は投与前, 評価日 3 日目とも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

##### 5) 第 V 群 (Table 17)

各症状の程度の分布は投与前, 評価日 7 日目とも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

##### 6) 第 VI 群 (Table 18)

投与前の膿苔の程度の分布が CCL 群において重症方向に有意に偏っていたが (U-test:  $p < 0.05$ ), その他の症状では有意の差は認められなかった。

投与前の膿苔の程度の分布において有意差が認められたため第 VI 群の臨床効果を層別 Wilcoxon 2 標本検定により補正を施したが, 両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

#### 10. 分離菌に対する BMY-28100 および CCL の最

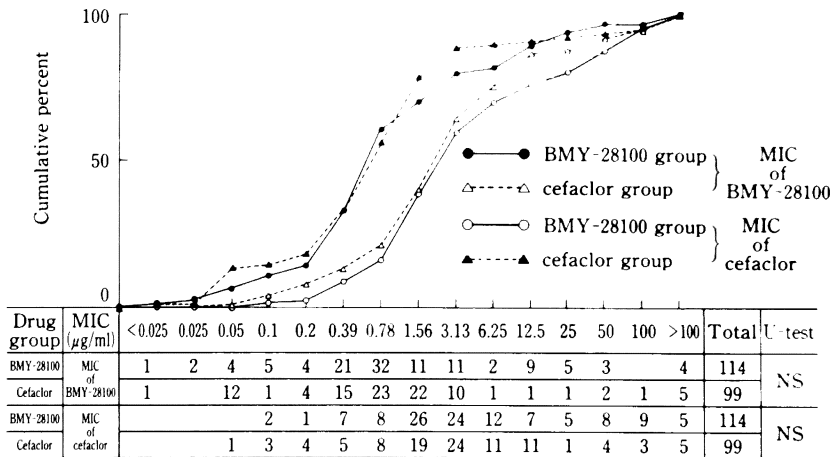
Table 10. Efficacy in each disease

Disease group	Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test			
			excellent	good	fair	poor	excellent	≥ good	U test	Fisher's test		
										excellent	≥ good	
I	folliculitis	BMY 28100	21	12	3	4	2	57.1	71.4	NS	NS	NS
		cefaclor	19	5	8	5	1	26.3	68.4			
	sycosis vulgaris	BMY 28100	6	4	1		1		-	-	-	-
		cefaclor	1				1	-	-			
II	furuncle	BMY 28100	14	9	4	1		64.3	92.9	NS	NS	NS
		cefaclor	18	9	8		1	50.0	94.4			
	furunculosis	BMY 28100	2	2				-	-	-	-	-
		cefaclor	4	1	2	1		-	-			
	carbuncle	BMY 28100	6	1	3	1	1	-	-	-	-	-
		cefaclor	1	1				-	-			
III	impetigo contagiosa	BMY-28100	6	5			1	-	-	NS	NS	NS
		cefaclor	8	5	2		1	-	-			
IV	erysipelas	BMY-28100	2	2				-	-	-	-	-
		cefaclor	2	2				-	-			
	phlegmon	BMY-28100	9	4	1		4	-	-	NS	NS	NS
		cefaclor	9	5	4			-	-			
	lymphangitis-lymphadenitis	BMY 28100	3	2	1			-	-	-	-	-
		cefaclor	3	2	1			-	-			
	acute paronychia	BMY 28100	8	2	4	2		-	-	NS	NS	NS
		cefaclor	5	1	3	1		-	-			
V	subcutaneous abscess	BMY-28100	4	4				-	-	-	-	-
		cefaclor	6	2	1	1	2	-	-			
	hidradenitis suppurativa	BMY-28100	1		1			-	-	-	-	-
		cefaclor	2	1	1			-	-			
	infected atheroma	BMY-28100	20	11	6	3		55.0	85.0	NS	NS	NS
		cefaclor	17	11	5		1	64.7	94.1			
VI	secondary infection	BMY 28100	14	6	7	1		42.8	92.9	NS	NS	NS
		cefaclor	16	10	2	4		62.5	75.0			

Table 11. Efficacy in each organism

Organism	Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test			
			excellent	good	fair	poor	excellent	≥ good	U test	Fisher's test		
										excellent	≥ good	
Total	BYM 28100	91	50	26	9	6	54.9	83.5	NS	NS	NS	
	cefaclor	78	37	25	10	6	47.4	79.5				
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	BYM 28100	30	16	13	0	1	53.3	86.7	NS	NS	NS
		cefaclor	19	9	6	4	0	47.4	78.9			
	CNS	BYM 28100	34	21	4	7	2	61.8	73.5	NS	NS	NS
		cefaclor	23	11	7	2	3	47.8	78.3			
	others	BYM 28100	7	1	3	2	1	-	-	NS	NS	NS
		cefaclor	16	9	5	0	2	56.2	87.5			
Polymicrobial infection	BYM 28100	20	12	6	0	2	60.0	90.0	NS	NS	NS	
	cefaclor	20	8	7	4	1	40.0	75.0				

CNS: coagulase-negative staphylococci



BYM-28100 : MIC<sub>50</sub>, 0.78 μg/ml, MIC<sub>80</sub>, 3.13 μg/ml  
 Cefaclor : MIC<sub>50</sub>, 3.13 μg/ml, MIC<sub>80</sub>, 12.5 μg/ml

Fig. 4. Sensitivity distribution of all isolated organisms (10<sup>6</sup> cells/ml)

小発育阻止濃度 (MIC) の分布 (Figs. 4~6)

全分離菌 (Fig. 4), *S. aureus* (Fig. 5), CNS (Fig. 6) のいずれに対しても BYM-28100, CCL の MIC (接種菌量 10<sup>6</sup> cells/ml) 分布で両薬剤群間に有意の偏りは認められなかった。全分離菌 213 株に対する BYM-28100 の MIC の分布のピークは 0.78 μg/ml で、

MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>80</sub> はそれぞれ 0.78 μg/ml, 3.13 μg/ml であった。CCL の MIC の分布のピークは 3.13 μg/ml で、MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>80</sub> はそれぞれ 3.13 μg/ml, 12.5 μg/ml であった。

*S. aureus* 75 株に対する BYM-28100 の MIC の分布は 0.78 μg/ml にピークを有し、MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>80</sub>

Table 12-1. General improvement rate in each disease group

Disease group	Evaluation day	Drug	No. of patients	General improvement rate						##·## (%)	≥ # (%)	× (%)	Statistical test		
				##	#	#	+	0	×				U test	Fisher's test	
														##·##	≥ #
I	3	BMY-28100 cefaclor	20	3	5	2	8	2	0	40.0	50.0	0.0	NS	NS	NS
			16	2	3	3	4	3	1	31.2	50.0	6.3			
	5	BMY-28100 cefaclor	12	2	1	4	4	1	0	25.0	58.3	0.0	/	/	/
			7	1	1	3	2	0	0	-	-	-	/	/	/
7	BMY-28100 cefaclor	19	7	3	4	3	2	0	52.6	73.7	0.0	/	/	/	
		14	3	2	2	5	2	0	35.7	50.0	0.0	/	/	/	
final	BMY-28100 cefaclor	27	12	5	4	3	3	0	63.0	77.8	0.0	/	/	/	
		20	5	4	4	5	2	0	45.0	65.0	0.0	/	/	/	
II	3	BMY-28100 cefaclor	17	0	6	6	4	1	0	35.3	70.6	0.0	NS	NS	NS
			17	0	3	6	7	1	0	17.6	52.9	0.0			
	5	BMY-28100 cefaclor	11	2	3	3	2	1	0	45.5	72.7	0.0	/	/	/
			11	2	4	4	1	0	0	54.5	90.9	0.0	/	/	/
7	BMY-28100 cefaclor	17	7	5	2	2	1	0	70.6	82.4	0.0	/	/	/	
		19	7	5	5	1	1	0	63.2	89.5	0.0	/	/	/	
final	BMY-28100 cefaclor	22	8	8	3	2	1	0	72.7	86.4	0.0	/	/	/	
		23	9	5	7	1	1	0	60.9	91.3	0.0	/	/	/	
III	3	BMY-28100 cefaclor	4	1	1	1	0	1	0	-	-	-	-	-	-
			4	0	0	4	0	0	0	-	-	-			
	5	BMY-28100 cefaclor	3	1	2	0	0	0	0	-	-	-	/	/	/
			4	2	2	0	0	0	0	-	-	-	/	/	/
7	BMY-28100 cefaclor	3	3	0	0	0	0	0	-	-	-	/	/	/	
		6	3	1	1	0	1	0	-	-	-	/	/	/	
final	BMY-28100 cefaclor	6	5	0	0	0	1	0	-	-	-	/	/	/	
		8	4	2	1	0	1	0	-	-	-	/	/	/	
IV	3	BMY-28100 cefaclor	18	1	4	5	3	4	1	27.8	55.6	5.6	NS	NS	NS
			18	1	5	8	4	0	0	33.3	77.8	0.0			
	5	BMY-28100 cefaclor	12	4	3	2	2	0	1	58.3	75.0	8.3	/	/	/
			10	3	4	2	1	0	0	70.0	90.0	0.0	/	/	/
7	BMY-28100 cefaclor	12	8	1	2	0	1	0	75.0	91.7	0.0	/	/	/	
		11	8	3	0	0	0	0	100	100	0.0	/	/	/	
final	BMY-28100 cefaclor	22	13	1	3	1	2	2	63.6	77.3	9.1	/	/	/	
		19	12	4	2	1	0	0	84.2	94.7	0.0	/	/	/	

##: cured, #: remarkably improved, #: moderately improved, +: slightly improved, 0: unchanged, ×: aggravated

Table 12 2. General improvement rate in each disease group

Disease group	Evaluation day	Drug	No. of patients	General improvement rate						### ( % )	≥ # ( % )	× ( % )	Statistical test		
				###	##	#	+	0	-				U test	Fisher's test	
														###	≥ #
V	3	BMY 28100 cefaclor	22	2	4	7	6	1	2	27.3	59.1	9.1	/	/	/
			20	0	2	8	5	4	1	10.0	75.0	5.0			
	5	BMY 28100 cefaclor	10	3	3	2	1	0	1	60.0	80.0	10.0	/	/	/
			10	3	4	1	2	0	0	70.0	80.0	0.0			
	7	BMY 28100 cefaclor	18	6	5	5	2	0	0	61.1	88.9	0.0	NS	NS	NS
14	5	4	3	2	0	0	64.3	85.7	0.0						
10	BMY 28100 cefaclor	10	3	5	0	2	0	0	80.0	80.0	0.0	/	/	/	
10	4	2	3	1	0	0	60.0	90.0	0.0						
final	BMY 28100 cefaclor	25	12	9	1	3	0	0	84.0	88.0	0.0	/	/	/	
		25	12	4	5	2	1	1	64.0	84.0	4.0				
VI	3	BMY-28100 cefaclor	11	0	0	7	4	0	0	0.0	63.6	0.0	NS	CCL> BMY p=0.037	NS
			12	0	5	4	2	1	0	41.7	75.0	0.0			
	5	BMY 28100 cefaclor	10	0	4	5	1	0	0	40.0	90.0	0.0	/	/	/
			7	1	3	2	1	0	0	-	-	-			
7	BMY-28100 cefaclor	11	5	4	1	1	0	0	81.8	90.9	0.0	/	/	/	
12	4	5	2	1	0	0	75.0	91.7	0.0						
final	BMY 28100 cefaclor	14	5	5	3	1	0	0	71.4	92.9	0.0	/	/	/	
		16	5	7	3	1	0	0	75.0	93.7	0.0				

###: cured, ##: remarkably improved, #: moderately improved, +: slightly improved, 0: unchanged.  
 ×: aggravated  
 CCL: cefaclor

はそれぞれ 0.78 μg/ml, 3.13 μg/ml, CCL の MIC の分布は 3.13 μg/ml にピークを有し, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 3.13 μg/ml, 25 μg/ml であり, BMY-28100 が 2~3 管優れた MIC を示した。

CNS 69 株では両薬剤とも MIC は *S. aureus* に比しやや良かったが, やはり BMY-28100 が CCL に比し 2~3 管優れた MIC を示した。

11. 細菌学的効果 (Table 19)

細菌学的効果は BMY-28100 群 73 例中消失 60 例, 菌交代 3 例, 一部消失 3 例, 不変 7 例, CCL 群 58 例中消失 43 例, 菌交代 3 例, 一部消失 3 例, 不変 9 例で菌消失率はそれぞれ 86.3%, 79.3% であり, 有意差は認められなかった。単独菌感染例のうち主要菌種の株別消失率は *S. aureus* では BMY-28100 群で 95.8% (23/24) と CCL 群 66.7% (8/12) に比し有意に優れてい

た (Fisher's test: p<0.05)。また CNS では BMY-28100 群 85.7% (24/28), CCL 群 81.3% (13/16), 複数菌感染例のうち *S. aureus* を含むもので BMY-28100 群 9 例中 7 例, CCL 群 10 例中 8 例であり, ともに有意差を認められなかった。

12. 副作用 (Table 20)

副作用の発現頻度は BMY-28100 群で 3.3% (4/121), CCL 群で 2.4% (3/124) であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。副作用の種類は Table 20 に示したように消化器症状が主なものであり, その他 CCL 群で 1 例に「尿が赤くなった」との訴えがあった。投与中止例は両薬剤群ともに各 1 例であったが, いずれの副作用も投与中止により消失した。

13. 臨床検査値異常変動 (Table 21)

異常変動の発現頻度は BMY-28100 群で 2.9% (3/



Table 13. Time course of each symptom in group I

Evaluation day		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7	
Symptom	Drug	BMY 28100	cefactor	BMY 28100	cefactor	BMY 28100	cefactor	BMY 28100	cefactor
	Redness	③							
3		19	9	3		2		3	1
2		7	10	7	9	3	2	2	4
1		1	1	8	6	5	5	7	6
0				2	1	2		7	3
U-test		NS		NS					
Papules	③								
	3	19	10	6	1	2		3	1
	2	6	8	3	6	4	1	3	4
	1	1	1	7	4	3	4	3	4
	0	1	1	4	5	3	2	10	5
U-test		NS		NS					
Pustules	③								
	3	15	6	1					
	2	7	7	5	5	2	1	2	2
	1	2	6	4	3	6	3	4	5
	0	3	1	10	8	4	3	13	7
U-test		NS		NS					

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

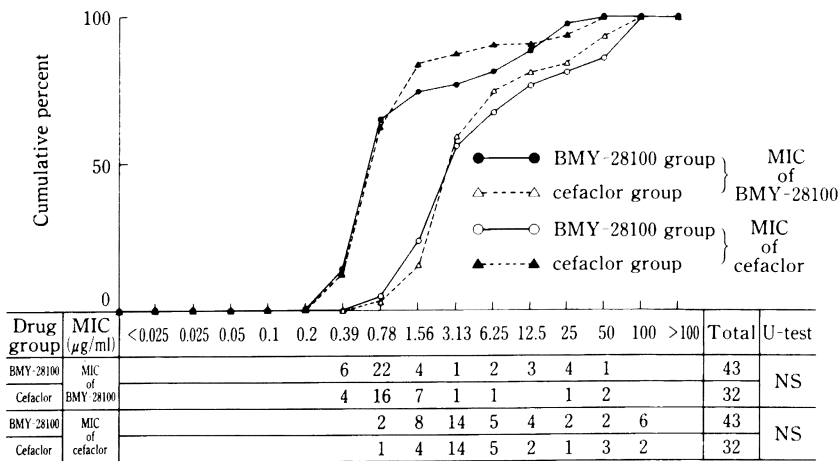


Fig. 5. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (10<sup>6</sup> cells/ml)

Table 14. Time course of each symptom in group II

Evaluation day		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7	
Symptom	Drug	BMJ 28100	cefactor	BMJ 28100	cefactor	BMJ 28100	cefactor	BMJ 28100	cefactor
	Redness	③							
3		18	16	2		2		2	1
2		4	7	6	10	2	2		1
1				9	7	4	6	8	11
0						3	3	7	6
U test	NS		NS						
Swelling	③								
	3	18	19	2		2		2	1
	2	2	3	4	8	1	2		
	1	2	1	9	9	4	5	5	9
	0			2		4	4	10	9
U-test	NS		NS						
Spontaneous pain	③								
	3	11	10		1		1	1	
	2	4	6	3	3				1
	1	6	5		6	4	2		2
	0	1	2	14	7	7	8	16	16
U-test	NS		p=0.041						
Tenderness	③								
	3	15	16		2		1	1	1
	2	6	5	5	4		2		
	1	1	2	5	10	6	3	3	5
	0			7	1	5	5	13	13
U-test	NS		NS						
Induration	③								
	3	14	17	1	2			1	1
	2	6	4	6	6	3	3	2	2
	1	2	2	8	8	4	6	3	8
	0			2	1	4	2	11	8
U-test	NS		NS						

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

Table 15. Time course of each symptom in group III

Evaluation day		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7	
Symptom	Drug	BMY-28100	cefactor	BMY-28100	cefactor	BMY-28100	cefactor	BMY-28100	cefactor
	Redness	③							
3		4	6	1					1
2		2	2	1	4				
1				1		2	2		2
0				1		1	2	3	3
	U-test	NS		-					
Blister	③								
	3	3	3						
	2	1	2						1
	1		1	1	3				
	0	2	2	3	1	3	4	3	5
	U-test	NS		-					
Erosion	③								
	3	5	7	1					1
	2	1	1						
	1			2	2		1		1
	0			1	2	3	3	3	4
	U-test	NS		-					
New lesions	③								
	3	4	5	1					1
	2	1							
	1								
	0	1	2	3	4	3	4	3	4
	U-test	NS		-					

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

105), CCL 群で 8.6% (9/105) であったが、両薬剤間に有意差はなく、また Table 21 に示したように好酸球の増多、トランスアミナーゼの上昇が主であり、特に臨床上問題となるものはなかった。

### III. 考 按

BMY-28100 は Fig. 1 のような構造式をもつ非エステル型の新型経口セフェム系抗生物質である。本剤の

抗菌スペクトラムは幅広く、特にグラム陽性菌に対する抗菌力が強い。本剤に感受性のある *S. aureus* の MIC の分布のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にあり、CCL のそれより優れている。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対してはほとんど抗菌力を示さない。*Streptococcus pyogenes* の MIC の分布は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下にあり、CCL より優れ、ampicillin より 1 管劣るものが多い<sup>1)</sup>。

Table 16. Time course of each symptom in group IV

Evaluation day		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7	
Symptom	Drug	BMJ 28100	cefactor	BMJ 28100	cefactor	BMJ 28100	cefactor	BMJ 28100	cefactor
	Redness	③							
3		13	13	5				1	
2		6	5	4	8	2	1		
1		2	1	7	7	6	7	3	2
0		1		2	3	4	2	8	9
U-test	NS		NS						
Swelling	③								
	3	15	9	4	1	1	1	1	
	2	5	8	5	5	2			
	1	2	2	6	8	5	3	2	1
	0			3	4	4	6	9	10
U-test	NS		NS						
Spontaneous pain	③			1		1			
	3	6	7	2	1				
	2	8	5	2	2	1	1	1	
	1	2	5	5	5	1		1	1
	0	6	2	8	10	9	9	10	10
U-test	NS		NS						
Tenderness	③			1		1			
	3	15	9	2	1			1	
	2	7	8	5	2	2	1		
	1		2	6	9	1	4	3	3
	0			4	6	8	5	8	8
U-test	NS		NS						
Induration	③								
	3	7	5	2	1				
	2	6	6	4	2	1	2	1	
	1	5	5	5	5	5	2	2	
	0	4	3	7	10	6	6	9	11
U-test	NS		NS						

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

Table 17. Time course of each symptom in group V

Evaluation day		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7		Day 10	
Symptom	Drug	BMY-28100	cefactor	BMY-28100	cefactor	BMY-28100	cefactor	BMY-28100	cefactor	BMY-28100	cefactor
	Redness	③					1				
3		16	20	5	5		1	1	1	1	
2		7	4	6	7	3	1	2	4	1	1
1		2	1	8	7	2	3	6	2	2	4
0				3	1	4	5	9	7	6	5
	U test	NS		/		/		NS		/	
Swelling	③					1					
	3	17	20	3	5		1	1	1	1	
	2	6	5	7	4	2	1	2	1	1	1
	1	2		9	11	1	2	4	4	1	4
	0			3		6	6	11	8	7	5
	U test	NS		/		/		NS		/	
Spontaneous pain	③				1	1					
	3	7	10	3	1						
	2	12	8	1	3	1	1		1		1
	1	1	3	5	4	1		4		2	1
	0	5	4	13	11	7	9	14	13	8	8
	U test	NS		/		/		NS		/	
Tenderness	③			1	1	1					
	3	15	20	2	3						1
	2	9	5	4	3	2	2	2	2	1	
	1			8	8		2	4	3	3	2
	0	1		7	5	7	6	12	9	6	7
	U test	NS		/		/		NS		/	
Induration	③										
	3	11	16	3	3						1
	2	10	8	7	10	3	2	4	3		1
	1	2		6	5	3	4	8	7	6	4
	0	2	1	6	2	4	4	6	4	4	4
	U test	NS		/		/		NS		/	

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

Table 18. Time course of each symptom in group VI

Evaluation day		At first visit		Day 3		Day 5		Day 7	
Symptom	Drug	BMV 28100	cefalor	BMV 28100	cefalor	BMV 28100	cefalor	BMV 28100	cefalor
	Redness	③							
3		10	9		1				
2		4	6	4	4	2	1	2	1
1				7	6	7	4	4	7
0			1		1	1	2	5	4
	U test	NS		NS					
Swelling	③								
	3	8	7	1	2				
	2	6	7	4			1		1
	1		2	6	6	7	3	2	3
	0				4	3	3	9	8
	U test	NS		NS					
Spontaneous pain	③								
	3	4	3		2				
	2	3	6	1		1			1
	1	4	3	2	2		1		
	0	3	4	8	8	9	6	11	11
	U test	NS		NS					
Tenderness	③								
	3	7	8		3				
	2	5	6	2	1	1		1	1
	1	1	1	7	3	4	2	1	3
	0	1	1	2	5	5	5	9	8
	U test	NS		NS					
Purulent coating	③								
	3	3	8		1				
	2	2	6		2		1		2
	1	7	1	7	4	6	3	1	
	0	2	1	4	5	4	3	10	10
	U test	p=0.019		NS					
Exudate	③								
	3	4	8		1				1
	2	9	5	1	2		1	1	1
	1	1	2	8	4	7	2	3	1
	0		1	2	5	3	4	7	9
	U test	NS		NS					

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

Table 19. Bacteriological effect

Organism	Drug	No. of patients	Bacteriological effect				Eradication rate* (%)	Fisher's test	
			Eradicated	Replaced	Partially eradicated	Unchanged			
Total	BMY 28100	73	60	3	3	7	86.3	NS	
	cefaclor	58	43	3	3	9	79.3		
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	BMY 28100	24	22	1		1	95.8	BMY > CCL p = 0.034
		cefaclor	12	8			4	66.7	
	CNS	BMY 28100	28	23	1		4	85.7	NS
		cefaclor	16	11	2		3	81.3	
	others	BMY-28100	4	3	1			-	-
		cefaclor	13	11			2	84.6	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> CNS included	BMY-28100	2	1			1	-	-
		cefaclor	2	1				-	
	<i>S. aureus</i> included	BMY-28100	9	7				-	NS
		cefaclor	10	8			1	80.0	
	CNS included	BMY 28100	3	2				-	-
		cefaclor	3	3				-	
	others	BMY-28100	3	2				-	-
		cefaclor	2	1	1			-	

CNS: coagulase-negative staphylococci

\*: eradicated + replaced / no. of patients

<sup>1), 4)</sup> CNS unchanged    <sup>2)</sup> *P. aeruginosa* unchanged

<sup>3)</sup> *S. aureus* unchanged in 1 case, *P. aeruginosa* unchanged in 1 case

CCL: cefaclor

本剤は内服後 1.5~2 時間で最高血中濃度に達し、半減期は 1.1~1.8 時間で食事による影響は少ない。250 mg 内服時の薬動学的パラメーターは  $T_{1/2}$  1.4h, AUC 21.8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{\text{max}}$  7.26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  である<sup>1)</sup>。皮膚内移行はラットでは血清濃度の 40% 以上という成績<sup>3), 4)</sup>が報告されている。ヒトにおける成績でも、内服後検体採取時までの時間による差はあるが血清濃度の 22~85% の皮膚内濃度が得られている<sup>5)</sup>。皮膚感染症の主要病原菌である *S. aureus*, *S. pyogenes* を抑制するのに十分な皮膚内濃度が得られると推定される。

本剤は一般臨床試験における浅在性化膿性疾患に対し 84.6% (皮膚科・外科の集計), 80.5% (皮膚科のみ)

の有効率が得られている<sup>1)</sup>。投与量は 250 mg 1 日 3 回が最も多く、250 mg 1 日 2 回がこれに次いだ<sup>1)</sup>。薬動学的データも考慮して 250 mg 1 日 3 回が標準的な投与量と考えられた。

以上のことから、BMY-28100 1 回 250 mg 1 日 3 回経口投与につき、浅在性化膿性疾患に対する有効性、安全性、有用性を対象薬と比較検討して客観的に評価することは価値あることと考えられた。対照薬としては皮膚科領域でも汎用され、抗菌活性、抗菌スペクトラムの類似している CCL を適当と考えた。

CCL は常用量 1 回 250 mg, 1 日 3 回で用いられている。CCL の吸収は食事により  $C_{\text{max}}$  が低くなり、 $T_{\text{max}}$  が

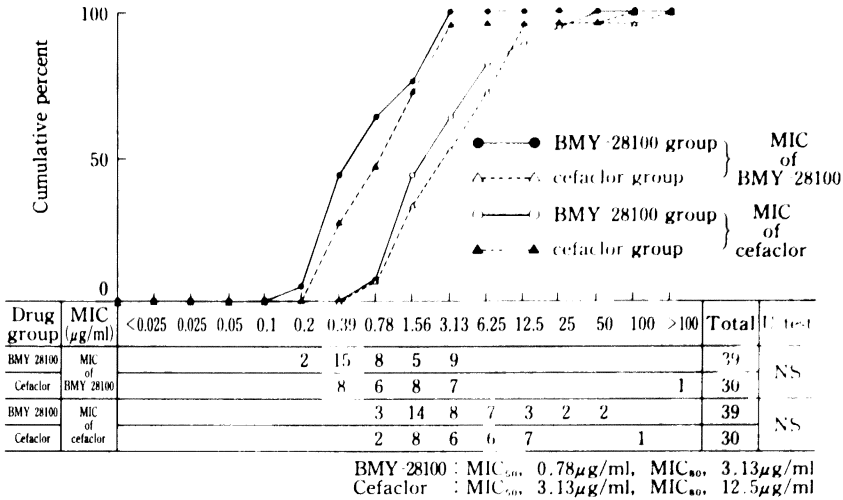


Fig. 6. Sensitivity distribution of coagulase negative staphylococci (10<sup>8</sup> cells/ml)

Table 20. Side effects

Drug	Total No. of patients evaluated	No. of patients with side effects	No. of patients withdrawn because of side effects	Patients with side effects								
				sex	age	symptoms	severity	occurrence on day	relation to test drug	administration		
BMY-28100	121	4 (3.3%)#	1	M	62	heartburn stomach feeling heavy	mild	3	probable	continued		
				F	59	stools loose	mild	3	probable	continued		
				F	32	heartburn	moderate	2	possible	continued		
				F	32	stomatitis	severe	3	possible	withdrawn		
				M	30	diarrhea	mild	1	possible	continued		
Cefaclor	124	3 (2.4%)#	1	F	62	stomach discomfort	mild	1	possible	continued		
				F	26	diarrhea	mild	4	possible	continued		
				M	59	red urine	severe	3	possible	withdrawn		

# incidence of side effects: NS

延長する傾向を示すが AUC はほとんど変わらず、食事による CCL の吸収効率に対する影響は少ないと考えられている<sup>9)</sup>。食後に投与することにより患者のコンプライアンスも守られやすい。このように考え、BMY-28100, CCL とともに 1 回 250 mg 1 日 3 回毎食後内服で比較した。

結果に示したように、有効性、概括安全度、有用性につき、解析対照とするに充分な症例数が得られた。

患者の背景因子、疾患分布、分離菌について両薬剤群間に偏りがなく、両薬剤の比較解析をすすめるに支障がないと考えられた。

臨床効果 (Table 6) で見ると、著効 (excellent) は BMY-28100 55.2%, CCL 49.5%, 有効 (good) 以上はそれぞれ 81.9%, 82.9% で両薬剤群間に有意差はなかった。この CCL の有効率は、過去に行われた cefuroxime axetil vs CCL<sup>7)</sup>, cefdinir vs CCL<sup>9)</sup> の時の CCL



Table 21. Abnormal laboratory findings

Drug	BMY 28100		C-factor
Total no. of patients evaluated	105		105
No. of patients with abnormal laboratory findings	3 (2.9%)#		9 (8.6%)#
Parameters [before → after]	eosino. ↑ [56 → 623/mm <sup>3</sup> ]* (1 → 7%) GOT·GPT ↑ [20 → 39 U] → 21·[21 → 39 U]** → 21 [28 → 48 U] → 32·[34 → 65 U]* → 55	1 2	eosino. ↑ [285 → 407/mm <sup>3</sup> ]* → 165 (5 → 11%) → 3 [258 → 651/mm <sup>3</sup> ]* (3 → 7%) eosino. ↑ · Hb ↓ [0 → 540/mm <sup>3</sup> ] · [14.1 → 12.7 g/dl]* (0 → 10%) eosino. ↑ · K <sup>+</sup> ↓ [63 → 530/mm <sup>3</sup> ] · [4.7 → 3.7 mEq/l]* (1 → 10%) eosino. ↑ · GPT ↑ [207 → 760/mm <sup>3</sup> ] · [18 → 37 U]* (3 → 10%) GPT ↑ [77 → 304 U]* → 39 [14 → 65 U]* → 18 [16 → 41 U]* GOT·GPT ↑, glucosuria ↑ [98 → 318 U] · [44 → 111 U] · [0 → 300 mg/dl]*

# incidence of laboratory findings; NS relation to test drug; \* possible, \*\* probable

の有効率それぞれ 85.0%, 78.4% と大差がない。このことは CCL が、なおかなりの有効性を有する薬剤であることを示して、今回の対照薬としても妥当であったと考えられる。

疾患群別臨床効果 (Table 7) では第 I 群で著効 (excellent) が BMY-28100 59.3%, CCL 25.0% となっていて、有意 ( $p < 0.05$ ) に BMY-28100 が優れているという成績であったが、有効 (good) 以上では有意差はなかった。その他の群では有意差はみられなかった。第 I 群は毛包炎、尋常性毛瘡であるが、毛包炎という診断のなかには多発性、単発性のものや、にきびに近いものまであり、また分離菌も *Staphylococcus epidermidis* をはじめとする CNS, *Propionibacterium acnes* のような常在菌が主体で、*S. aureus* が分離されることもあり、患者の細かな背景因子のばらつきやすい群である。毛瘡が BMY-28100 群に多く、それを除

いた解析では Table 10 のように有意な差となっていない。

概括安全度 (Table 8) では、安全率が BMY-28100 で 90.1%, CCL で 89.5% で有意差がなかった。この安全率は前に引用した 2 つの二重盲検比較試験<sup>7,8)</sup>の場合と大差がない。

有用性 (Table 9) にも両薬剤群間に有意差がなかった。有用率 BMY-28100 81.9%, CCL 80.2% は最近の類似の試験<sup>7,8)</sup>に比べても標準的なものと考えられる。

各群に属する疾患別に解析した成績 (Table 10) では、各疾患別の症例数が少なくなっているせいもあり、両薬剤群間に有意差がなかった。

分離菌別に解析された結果 (Table 11) でも両薬剤群間には差がなかった。分離菌で最も意味のあるものは *S. aureus* と思われるが、この菌の検出された症例の著効率 (excellent) は BMY-28100 53.3%, CCL

47.4%, 有効率(≥good)はそれぞれ96.7%, 78.9%である。有意差ではないがBMY 28100の有効率が高かった。Cefdinir vs CCL比較試験<sup>9)</sup>の時の*S. aureus*検出例に対するCCLの有効率は79.1%で本試験成績とはほぼ同じである。

疾患群別に各評価日別に全般改善度を表にしたものがTable 12である。効果を判定するに最も適した観察日をあらかじめ決めて解析するのが望ましいと考え、I, II, III, IV, VI群については3日目, V群については7日目が適当と判断して、両薬剤群間の検定を行った。第VI群の著明改善以上(冊, 冊)でCCLが有意に( $p < 0.05$ ) BMY 28100より優れた成績となっている。この群は外傷, 熱傷, 手術創などの二次感染(急性のものに限る)であるが, 概念がややあいまいで背景がばらつきやすい。

疾患群別自覚症状の経過(Tables 13~18)でも両薬剤群間に有意差のある項目はなかった。

分離菌に対するMICの分布(Figs. 4~6)で、両薬剤群間に有意の偏りがなかった。分離菌のMICは薬剤の効果を左右する最も重要な因子であるので、偏りが無いことは、この比較試験を意義あるものにしたと考えられる。

全分離菌のMIC<sub>80</sub>はBMY-28100では3.13 μg/ml(分布のピーク0.78 μg/ml), CCLでは12.5 μg/ml(分布のピーク3.13 μg/ml)であった。*S. aureus*のみのMIC<sub>80</sub>はBMY-28100では3.13 μg/ml(分布のピーク0.78 μg/ml), CCLでは25 μg/mlである。現在、皮膚科領域から分離される*S. aureus*には多剤耐性化の傾向が強い<sup>9,10)</sup>。しかし、今回の集計ではMIC 12.5 μg/ml以上をとるとBMY-28100 14.7%, CCL 29.3%であり、比較的低い耐性率である。両薬剤間の*S. aureus*のMICの差が、*S. aureus*の単独検出された症例の有効率の差(有意差ではない)、除菌率の差(Table 19)に表れているのかも知れない。しかし全体的にみるとMICの差は有効率の差に反映していない。耐性率が比較的低い点は、両薬剤群とも臨床効果の有効率が80%以上になっていることと一致するであろう。

副作用および検査値異常の発現頻度において両薬剤群間に有意差はなかったが、CCL群に好酸球増多を示した症例が多く見られた。発疹のみられた症例は両薬剤群ともなかった。ちなみに、ヒト血清タンパク結合率<sup>9)</sup>はBMY 28100 34%, CCL 28%で大きな差はない。

以上みてきたことを総合するとBMY-28100は浅在性化膿性疾患に対してCCLと同等の治療効果を発揮し得る薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 第37回日本化学療法学会新薬シンポジウム。BMY 28100, 東京, 1989
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 金本昭紀子, 赤木 理, 小原淳伸, 神崎寛子, 野原望: 皮膚科領域におけるBMY-28100の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37 (S-3): 844~847, 1989
- 4) 山本康生, 玉木宏幸, 池田政身, 荒田次郎: 皮膚科領域におけるBMY-28100の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37 (S-3): 848~851, 1989
- 5) 富澤尊儀, 衛藤 光, 栗原 聡: BMY-28100の皮膚組織への移行と皮膚科領域における臨床効果の検討。Chemotherapy 37 (S-3): 827~835, 1989
- 6) 斎藤 玲, 加弥康道, 石川清文, 上村裕樹, 小田柿栄之輔, 富沢磨須美, 中山一朗, 木下与四男: Cefaclor: 体内動態および臨床効果。Chemotherapy 27 (S-7): 175~191, 1979
- 7) 久木田淳, 他: 浅在性化膿性疾患に対するCefuroxime axetilとCefaclorの二重盲検比較検討。Chemotherapy 35: 313~346, 1987
- 8) 荒田次郎, 他: 浅在性化膿性疾患に対するCefdinirとCefaclorとの二重盲検比較試験成績。Chemotherapy 37 (S-2): 1016~1042, 1989
- 9) 池田政身, 山本康生, 玉木宏幸, 荒田次郎: 皮膚科領域における黄色ブドウ球菌の性状と薬剤感受性。Chemotherapy 37: 263~270, 1989
- 10) 秋山尚範, 山田 琢, 下江敏生, 神崎寛子, 荒田次郎, 梅村茂夫: 皮膚科領域における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況について。Chemotherapy 38: 9~20, 1990

A DOUBLE BLIND COMPARATIVE STUDY OF BMJ 28100 VS  
CEFACLOX IN SKIN AND SKIN STRUCTURE INFECTIONS

Nozomi Nohara<sup>1,2)</sup>

Chugoku Chuo Hospital

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

Department of Dermatology, Okayama University Medical School,  
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Akira Okawara and Syuko Oguma

Department of Dermatology, School of Medicine, Hokkaido University

Atsushi Kukita, Masataro Hiruma and Kayoko Nariyoshi

Department of Dermatology, National Defence Medical College

Hisashi Takahashi<sup>2)</sup>, Yoshiteru Kawaguchi and Sanae Kawaguchi

Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

Yasumasa Ishibashi<sup>2)</sup>, Ryoji Watanabe and Toshitatsu Nogita

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Kiyoshi Toda, Midori Ohta, Shigeaki Shono,

Shigeru Shinomiya and Aya Osaku

Department of Dermatology, Tokyo Teishin Hospital

Shotaro Harada, Hitoshi Okouchi, Yoon Suk Hyang,

Hiroshi Nakanishi and Shizuko Takano

Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

Munekazu Nishiwaki, Osamu Urushibata and Hiroo Asashima

Department of Dermatology, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine

Takanori Tomizawa, Kotaro Tsukamoto and Koji Yamada

Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

Hirokazu Yasuno and Ryoji Okuda

Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Yasuo Asada, Yoshiteru Shiba, Ichiro Kurokawa

and Tamiyo Akaeda

Department of Dermatology, Kansai Medical University

Kaoru Miyoshi, Akihiro Nakatsukasa and Yoji Takei

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Takashi Takaiwa and Masayoshi Nishimoto

Department of Dermatology, Kagawa Medical School

Hajime Kodama, Yasuo Yamamoto and Masami Ikeda

Department of Dermatology, Kochi Medical School

Masaaki Tashiro, Mitsuru Setoyama and Hirofumi Hisadome  
Department of Dermatology, School of Medicine, Kagoshima University

Nobuya Ogawa<sup>3)</sup>

Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

Koichi Deguchi<sup>4)</sup>

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

<sup>1)</sup>: Chief investigator

<sup>2)</sup>: Evaluation committeeman

<sup>3)</sup>: Controller

<sup>4)</sup>: Engaged in bacteriological tests

<sup>5)</sup>: Author

We performed a double blind, multicenter, clinical trial to compare BMY-28100 (a new oral cephem antibiotic) and cefaclor (CCL) in terms of efficacy, safety and clinical usefulness. Both drugs were given orally in a dose of 250 mg three times a day after meals. The duration of therapy was 7 days for the disease groups I ~IV and VI and 10 days for the disease group V. In all, 252 patients were enrolled, 126 for each drug group. Of these, 227 (BMY-28100, 116; CCL, 111) were analyzed for efficacy, 245 (BMY-28100, 121; CCL, 124) for Safety and 277 (BMY-28100, 116; CCL, 111) for usefulness.

1. Overall clinical efficacy rates were 81.9 % (95/116) in the BMY-28100 group and 82.9 % (92/111) in the CCL group, the difference being not statistically significant. In group I, the rate of "excellent" response was significantly higher in the BMY-28100 group than in the CCL group.

2. The bacteriological response, (eradication) rates were 86.3 % (63/73) in the BMY-28100 group and 79.3 (46/58) in the CCL group, the difference being not statistically significant. However, *Staphylococcus aureus* was eradicated in 95.8 % (23/29) in the BMY-28100 group and in 66.7 % (8/12) in the CCL group. This difference was statistically significant.

3. Adverse effects were minor in both drug groups. The incidences (3.3 % in the BMY-28100 group and 2.4 % in the CCL group) were low and not significantly different from each other. Abnormal laboratory findings were seen in 2.9 % (3/105) of the BMY-28100 group and in 8.6 % (9/105) of the CCL group, the difference being not statistically significant. Overall safety was evaluated by considering adverse effects and abnormal laboratory findings. Overall safety rates were 90.1 % (109/121) in the BMY-28100 group and 89.5 (111/124) in the CCL group with no significant difference between the groups.

4. Usefulness was evaluated by considering efficacy and safety. Usefulness rates were 81.9 % (95/116) for the BMY-28100 group and 80.2 % (89/111) for the CCL group with no significant difference between the groups.

We consider BMY-28100 to be as effective, safe and useful as CCL for skin and skin structure infections.