

複雑性尿路感染症に対する SY 5555 の臨床用量検討試験

荒川 創一²⁾・守殿 貞夫¹⁾

神戸大学医学部泌尿器科学教室*

坂 義人²⁾・河田 幸道

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

公文 裕巳²⁾・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

松本 哲朗²⁾・熊澤 浄一

九州大学医学部泌尿器科学教室

片岡 陳正³⁾

神戸大学医療技術短期大学部微生物学教室

小川 暢也⁴⁾

愛媛大学医学部薬理学教室

および 20 関連施設

¹⁾ 治験総括医師, ²⁾ 判定委員,³⁾ 細菌学的検討担当者, ⁴⁾ コントローラー

(平成 5 年 8 月 10 日受付・平成 5 年 10 月 29 日受理)

複雑性尿路感染症に対する新規経口ペネム系抗菌薬 SY 5555 の臨床用量を検討する目的で cefotiam hexetil (CTM-HE) を対照薬とした比較試験を行った。対象疾患は UTI 薬効評価基準 (第 3 版) (以下「UTI 基準」と略す) に規定される複雑性尿路感染症で、カテーテル留置症例、緑膿菌および真菌感染症例は有効性の解析対象から除いた。SY 5555 投与量は 1 日 600 mg 分 3 (SY 5555-600 群) および 900 mg 分 3 (SY 5555-900 群)、CTM-HE は 1 日 600 mg 分 3 (CTM-HE 群) で 7 日間連日投与した。UTI 基準に従い 3 群間の臨床効果を比較した。臨床効果の比較対象とした SY 5555-600 群 32 例、SY 5555-900 群 25 例および CTM-HE 群の 24 例について背景因子を検討した結果、3 群間に有意差は認められなかった。総合臨床効果は SY 5555-600 群で 87.5% (28/32)、SY 5555-900 群で 88.0% (22/25) および CTM-HE 群で 75.0% (18/24) の有効率であり、3 群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果は SY 5555-600 群で 97.6% (40/41)、SY 5555-900 群で 90.6% (29/32)、CTM-HE 群で 93.3% (28/30) の菌消失率であり、3 群間に有意差は認められなかった。主治医による臨床効果は SY 5555-600 群で 65.6% (21/32)、SY 5555-900 群で 84.0% (21/25)、CTM-HE 群で 75.0% (18/24) であり、3 群間に有意差は認められなかった。副作用は SY 5555-600 群では認められず、SY 5555-900 群で 2.6% (1/38)、CTM-HE 群で 5.7% (2/35) に、臨床検査値異常変動は SY 5555-600 群で 7.3% (3/41)、SY 5555-900 群で 5.6% (2/36)、CTM-HE 群で 9.4% (3/32) に発現したが、いずれも 3 群間に差は認められなかった。SY 5555-600 群と SY 5555-900 群との UTI 基準による総合臨床効果は同程度であったが、著効率で SY 5555-900 群がもっとも優れ、主治医判定でも SY 5555-900 群がやや優れ、CTM-HE 群に比べても同等以上の成績が得られた。これらの結果から、複雑性尿路感染症に対する SY 5555 の臨床用量は、1 回 300 mg、1 日 3 回が妥当であると考えられた。

Key words: SY 5555, cefotiam hexetil, 用量検討試験, 複雑性尿路感染症, 経口ペネム

SY 5555 は、1985 年サントリー株式会社生物医学研究において合成され、1989 年より山之内製薬株式会社とサントリー株式会社により共同開発がすすめられた新規経口ペネム系抗菌薬である¹⁾ (Fig. 1)。

本剤は、広域抗菌スペクトルを有し、*Pseudomonas aeruginosa* を除く好気性ならびに嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示す²⁾。特に、腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては、既存の経口抗菌薬に比べ優れた抗菌活性を有している。また、各種 β -lactamase に対して安定であり、本酵

素産生株にも強い抗菌活性を示す³⁾。

本剤は、経口投与により消化管から速やかに吸収され(投稿中)、安全性に関しても、実験動物での急性・亜急性毒性試験、生殖毒性試験、抗原性・変異原性試験、腎毒性および一般薬理試験等の結果より、安全性が確認されている⁴⁾。

本剤は前臨床試験ならびに臨床第 I 相試験⁵⁾においてその安全性が確認され、内科・泌尿器科領域の各種細菌感染症を対象に前期臨床第 II 相試験が実施された。この結果、複雑性尿路感染症に対しては 1 日 600 mg~900 mg (分 3) 投与を中心に使用され満足すべき有効性、安全性が得られた。今回さらに、本領域における有用性ならびに至適用法・用量を検討する目的で cefotiam hexetil (CTM-HE) を対照薬とする臨床用量検討試験を行ったので、その成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対象および患者選択条件

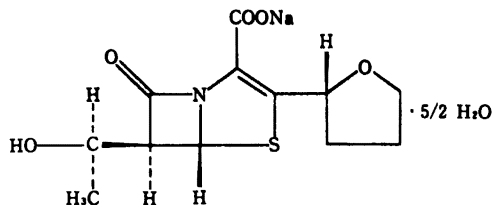


Fig. 1. Chemical structure of SY 5555.

Table 1. Institution and doctors taking part in the study

Institution	Doctors
Gifu University, School of Medicine	Yukimichi Kawada, Yoshito Ban, Yasuhisa Itoh, Hideki Iwata
Gifu Prefectural Gero-Onsen Hospital	Hideji Hayashi
Takayama Red Cross Hospital	Akihisa Takeda
Kobe University, School of Medicine	Sadao Kamidono, Soichi Arakawa, Masuo Yamashita
Yodogawa Christian Hospital	Minoru Hazama, Atsushi Sengoku
Shinko Hospital	Nozumu Yamanaka, Gaku Kawabata
Kobe National Hospital	Keiichi Umezu, Yohka Inaba
Kobe Rosai Hospital	Hiroshi Saito, Shinsuke Takagi
Akashi Municipal Hospital	Satoshi Ohbe, Takashi Matsui
Nishiwaki Municipal Hospital	Nobuo Kataoka
Hyogo Prefectural Kaibara Hospital	Masami Matsushita
Fujiwara Hospital	Akira Fujii, Kenji Minayoshi
Okayama University, Medical School	Hiroyuki Ohmori, Hiromi Kumon, Toshihide Hayashi, Toyohiko Watanabe
Okayama Red Cross Hospital	Katsuyosi Kondo, Teruhisa Ohasi
Tamano City Hospital	Yasuhiro Katayama
Tsuyama Central Hospital	Teruaki Akaeda
Kyushu University, Faculty of Medicine	Joichi Kumazawa, Tetsuro Matsumoto
Fukuoka University, School of Medicine	Kimataka Sakamoto, Ryu Ishii, Daisuke Yokoo
Hara Sanshin Hospital	Sanshin Hara, Akito Yamaguchi, Kazuyuki Sagiyama, Kaoru Miyazaki
Kyushu Central Hospital	Yoshihiro Hasegawa, Motonobu Nakamura
Kyushu Kosei Nenkin Hospital	Tetsuo Omoto, Hiroo Yagi
Kyushu Rosai Hospital	Kenji Ito
Moji Rosai Hospital	Hiroshi Kuramoto
Miyazaki Medical College	Yukio Osada, Tetsuro Ohfuji, Takanori Yamaguchi

Isolation and identification of bacteria in urine and measurement of the MIC for each isolate: School of Allied Medical Sciences, Kobe University Nobumasa Kataoka

Controller: Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine Nobuya Ogawa

対象は1991年9月～1992年3月の間に泌尿器科外来24施設 (Table 1) を受診または入院中の尿路に基礎疾患を有する尿路感染症患者のうち、カテーテル非留置症例でUTI基準¹⁾に準じた患者選択条件、すな

わち1) 20歳～80歳で性別不問, 2) 投薬前膿尿5コ/hpf以上, 3) 投薬前生菌数10⁴CFU/ml以上に合致することとした。患者の選択に関して以下に該当する症例には試験対象とすることとした。

Table 2. Reasons for ineligibility and exclusion from evaluation

1. Ineligible			
Reason	SY5555-600 ¹⁾	SY5555-900 ²⁾	CTM-HE ³⁾
Disease not included in protocol			1
Bacteriuria less than 10 ⁴ CFU/ml	5	6	4
Infection due to <i>P. aeruginosa</i>	3	4	4
Infection due to YLO*	1	1	1
No identification of isolate		1	
Total	9	12	10

* Yeast-like organism

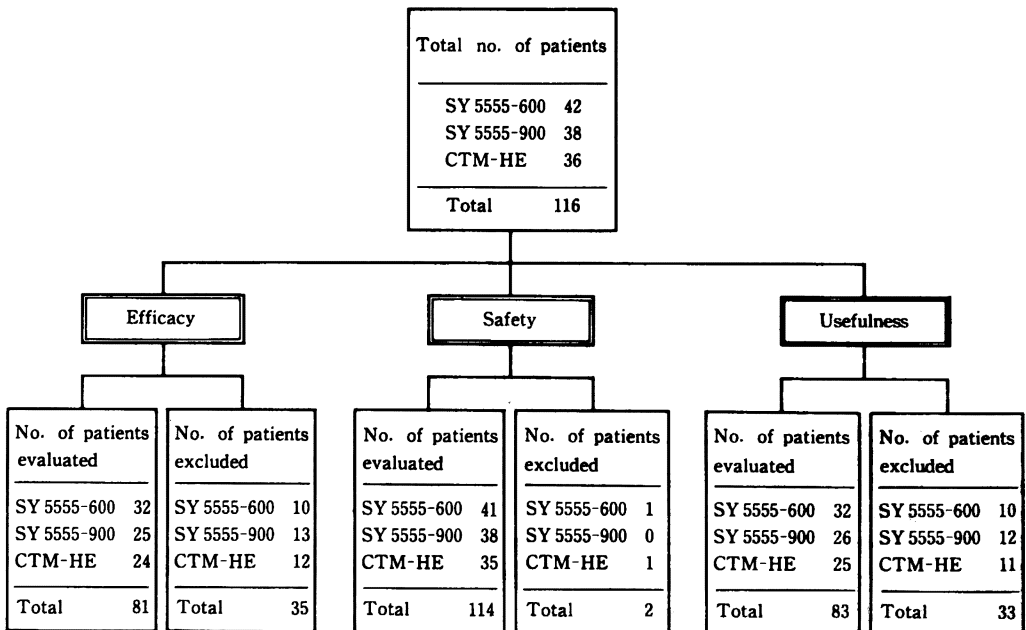
2. Excluded			
Reason	SY5555-600 ¹⁾	SY5555-900 ²⁾	CTM-HE ³⁾
Discontinuation due to side effects		1	
No visit after first consultation	1		1
Violation of administration method			1
Total	1	1	2

¹⁾ A daily dose of SY 5555 600 mg administration group

²⁾ A daily dose of SY 5555 900 mg administration group

³⁾ A daily dose of CTM-HE 600 mg administration group

CTM-HE: cefotiam hexetil



CTM-HE: ceftiam hexetil

Fig. 2. Specifications of patients studied.

- 1) 前立腺術後 12 か月以内の症例。
- 2) β -ラクタム系 (カルバペネム系, セフェム系 およびペニシリン系) 抗菌薬にアレルギーの既往のあるもの。
- 3) 重症感染症などで経口剤による治療が不適当と判断されるもの。
- 4) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性, 安全性の判定が困難なもの。
- 5) 重篤な心, 肝または腎機能障害を有するもの。
- 6) SY 5555 または CTM-HE を試験開始直前に使

用していたもの。

- 7) 試験薬剤投与開始前に他の化学療法が施行され, すでに症状が改善しつつあるもの。
- 8) 緑膿菌または真菌など試験薬剤に非感受性の菌種による感染症であることが明らかで, 効果が期待しがたいもの。
- 9) 妊婦・授乳婦および妊娠している可能性のあるもの。
- 10) フロセミド等の利尿剤の併用を必要とするもの。

Table 3. Background characteristics of the patients evaluated

Characteristics		SY 5555-600	SY 5555-900	CTM-HE	Statistical analysis
Sex	Male	19 (59.4)	16 (64.0)	14 (58.3)	$\chi^2=0.192^{1)}$ $p=0.908$ $df=2$
	Female	13 (40.6)	9 (36.0)	10 (41.7)	
Age (Year)	Mean \pm SD	65.4 \pm 11.9	65.5 \pm 13.8	65.1 \pm 13.2	F=0.007 ²⁾ $p=0.993$ $df_1=2$ $df_2=78$
	17	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	
	20-29	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	
	30-39	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	40-49	1 (3.1)	2 (8.0)	2 (8.3)	
	50-59	5 (15.6)	2 (8.0)	2 (8.3)	
	60-69	9 (28.1)	10 (40.0)	8 (33.3)	
	70-79	15 (46.9)	9 (36.0)	10 (41.7)	
80-82	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.2)		
Diagnosis	Pyelonephritis	4 (12.5)	2 (8.0)	2 (8.3)	$\chi^2=3.458^{1)}$ $p=0.484$ $df=4$
	Cystitis	28 (87.5)	23 (92.0)	22 (91.7)	
UTI group	G-3	2 (6.3)	2 (8.0)	0 (0.0)	$\chi^2=1.917^{1)}$ $p=0.751$ $df=4$
	G-4	23 (71.9)	17 (68.0)	18 (75.0)	
	G-6	7 (21.9)	6 (24.0)	6 (25.0)	
Renal function before treatment	Normal	26 (81.3)	23 (92.0)	20 (83.3)	$\chi^2=1.378^{1)}$ $p=0.502$ $df=2$
	Abnormal	6 (18.8)	2 (8.0)	4 (16.7)	
Chemotherapy just before treatment	+	3 (9.4)	0 (0.0)	2 (8.3)	$\chi^2=2.405^{1)}$ $p=0.300$ $df=2$
	-	29 (90.6)	25 (100)	22 (91.7)	
Symptom	+	12 (37.5)	13 (52.0)	12 (50.0)	$\chi^2=1.446^{1)}$ $p=0.485$ $df=2$
	-	20 (62.5)	12 (48.0)	12 (50.0)	
Grade of pyuria	±	1 (3.1)	3 (12.0)	5 (20.8)	H=1.942 ³⁾ $p=0.624$ $df=2$
	+	6 (18.8)	7 (28.0)	4 (16.7)	
	⦿	13 (40.6)	5 (20.0)	6 (25.0)	
	⦿	12 (37.5)	10 (40.0)	9 (37.5)	
Grade of bacteriuria	10 ⁴	5 (15.6)	3 (12.0)	4 (16.7)	H=0.465 ³⁾ $p=0.792$ $df=2$
	10 ⁵	6 (18.8)	4 (16.0)	4 (16.7)	
	10 ⁶	4 (12.5)	2 (8.0)	4 (16.7)	
	10 ⁷	15 (46.9)	15 (60.0)	10 (41.7)	
	>10 ⁷	2 (6.3)	1 (4.0)	2 (8.3)	

¹⁾ χ^2 -test

²⁾ Analysis of variance

³⁾ Kruskal-Wallis test

CTM-HE: cefotiam hexetil

など、治験担当医師が不相当と判断したもの。

なお、GCP規約に則して患者にはあらかじめ試験の目的、方法、内容等を説明し、同意を得たうえで試験薬剤の投与を開始した。

2. 試験薬剤

被検薬として1錠中にSY 5555 100 mg (力価) および150 mg (力価) を含有する錠剤、対照薬として1錠中にCTM-HE 100 mg (力価) を含有する錠剤 (パンスポリン T®, 武田薬品工業株式会社製造) を使用した。

対照薬としてCTM-HEを選定した理由は、市販の経口セフェム剤の中での1) 腎盂腎炎、膀胱炎の両者に対する適応が承認されている、2) 効果、安全性が確立され広く臨床に使用されている、3) 対象疾患の主な起炎菌に対する適応が承認されている、4) SY

5555 と抗菌作用、体内動態 (投稿中) が類似している等が挙げられる。

割り付けは6症例分を1組とし、1組中のSY 5555-600群、SY 5555-900群およびCTM-HE群の各投与群が2例ずつとなるようにコントローラーが確率化操作を用いて一連番号を付し、外観上識別不能とした箱に収めた。SY 5555-600群、900群の両群については、開箱後の識別不能性も確認した。コントローラーが無作為に抜き取った被験薬剤および対照薬剤について星薬科大学薬剤学教室 (永井恒司教授) で医薬品試験を実施し、規格に適合することを確認した。キーコードは試験終了までコントローラーが密封・保管した。

3. 投与量および投与方法

SY 5555の投与量としては、前期臨床第II相試験に

Table 4. Organisms isolated from urine before treatment

Isolate		No. of strains		
		SY 5555-600	SY 5555-900	CTM-HE
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	3	1	1
	<i>S. epidermidis</i>	7	1	2
	<i>Staphylococcus</i> sp.			1
	α -Streptococcus		1	
	<i>Streptococcus</i> spp.	2	2	2
	<i>E. jaecalis</i>	7	7	5
	GPR	1		
Subtotal		20	12	11
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	14	9	9
	<i>C. freundii</i>	2		
	<i>K. pneumoniae</i>	1	3	6
	<i>E. cloacae</i>	1		
	<i>E. aerogenes</i>		1	
	<i>E. gergoviae</i>		1	
	<i>S. marcescens</i>		1	
	<i>S. liquefaciens</i>		1	
	<i>P. vulgaris</i>			1
	<i>P. mirabilis</i>			2
	<i>M. morgani</i>		1	
	<i>P. rettgeri</i>	1		
	<i>P. multocida</i>	1		
	<i>P. putida</i>		1	
	<i>P. fluorescens</i>		1	
<i>A. baumannii</i>		1	1	
GNF-GNR	1			
Subtotal		21	20	19
Total		41	32	30

GPR: gram-positive rod

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

CTM-HE: cefotiam hexetil

おける成績（複雑性尿路感染症に対し 600 mg 分 3 (36 例) および 900 mg 分 3 (19 例) を中心に投与され、各々約 50%, 90% の総合臨床効果（有効率）であったこと）を踏まえ、改めて 1 日 600 mg 分 3 ならびに 1 日 900 mg 分 3 の 2 用量を設定し、臨床用量を検討した。CTM-HE はその承認用量である 1 日 600 mg 分 3 を用いた。投与方法は、各群とも 7 日間連日毎食後投与とし、他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド等、試験薬剤の薬効評価に影響を与えらるる薬剤の併用は禁止した。なお、投与は患者の受付順に組番の若い試験薬剤から開箱して行った。

試験期間中に副作用・臨床検査値異常変動の発現、臨床症状・尿所見の改善が認められないなどの理由で投与継続が困難とされた場合は、所定の検査を実施

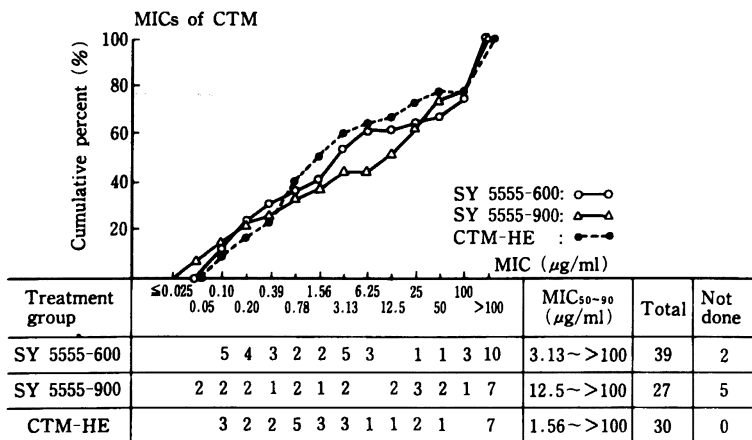
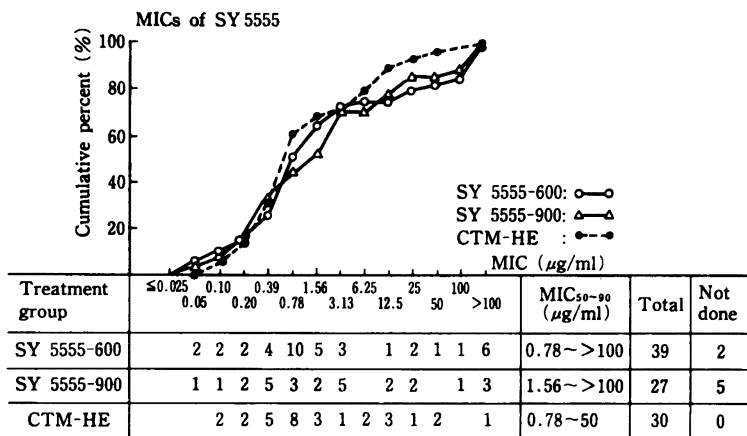
後、試験薬剤の投与を中止してもよいこととした。

4. 検査・観察項目および方法

UTI 基準に準拠し、原則として投与前（投与開始日）と投与開始後 7 日目（最終投与終了日）に、1) 自覚症状・所見の観察、2) 尿沈渣鏡検、3) 尿細菌培養を実施した。可能な症例については、3 日目にも同様の検査を実施した。

尿細菌培養については施設定量培養とは別に Dip-slide 法（ウリカルト®、第一化学薬品）により、神戸大学医療技術短期大学部微生物学教室において、尿中細菌の分離・同定を集中的に実施した。各分離菌に対する SY 5555 および cefotiam (CTM) の MIC を日本化学療法学会標準法⁷⁾に従い測定した。

臨床検査は投与前（投与開始前 3 日以内）および投



CTM-HE: cefotiam hexetil, CTM: cefotiam

Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates (10⁶CFU/ml).

与後（最終投与終了後3日以内）に実施し、試験中における副作用発現の有無についても観察した。

5. 臨床効果、安全性ならびに有用性の判定

(1) 主治医判定

1) 臨床効果

自覚症状、尿所見の改善度等を指標とし、臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階、または「判定不能」に判定した。

2) 安全性

副作用あるいは臨床検査値の異常変動が認められた場合には、UTI基準に従い試験薬剤との関係を、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階で判定し、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された症例を副作用あるいは臨床検査異常変動症例とした。

試験薬剤に起因すると考えられる副作用の発現なら

びに臨床検査値の異常変動の有無にもとづき、概括安全度を「安全である」、「ほぼ安全である」、「やや問題がある」、「問題がある」の4段階または「判定不能」と判定した。

3) 有用性

臨床効果および安全性を勘案し、左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と表示した100mmのアナログスケールに「/」印を記載して有用性を判定した。

(2) 委員会判定

キーコードの開封前に表記の判定委員、細菌学的検討者およびコントローラーよりなる判定委員会において全症例の採否を個々に決定し、UTI基準に従って膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果および総合臨床効果を判定した。また、3日目に所定の膿尿、細菌尿検査が実施された症例についても、同様に臨床効果を判定した。

6. データの解析

Table 5. Overall clinical efficacy

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Treatment group				
Eliminated	SY 5555-600	10	6	3	19 (59.4)
	SY 5555-900	11	4	2	17 (68.0)
	CTM-HE	7	3	3	13 (54.2)
Decreased	SY 5555-600 SY 5555-900 CTM-HE			1	1 (3.1)
Replaced	SY 5555-600	6	2	4	12 (37.5)
	SY 5555-900	3	2	1	6 (24.0)
	CTM-HE	3	2	5	10 (41.7)
Unchanged	SY 5555-600			2	2 (8.0)
	SY 5555-900			1	1 (4.2)
	CTM-HE				
Effect on pyuria	SY 5555-600	16 (50.0)	8 (25.0)	8 (25.0)	Patient 32 Total 25 24
	SY 5555-900	14 (56.0)	6 (24.0)	5 (20.0)	
	CTM-HE	10 (41.7)	5 (20.8)	9 (37.5)	
Excellent	SY 5555-600	10 (31.3)	Efficacy rate* SY 5555-600: 28/32 (87.5) SY 5555-900: 22/25 (88.0) CTM-HE: 18/24 (75.0)		
	SY 5555-900	11 (44.0)			
	CTM-HE	7 (29.2)			
Moderate	SY 5555-600	18 (56.3)	Statistical analysis Overall clinical efficacy ¹⁾ H=1.915 p=0.384 df=2 Effect on pyuria ¹⁾ H=1.640 p=0.440 df=2 Effect on bacteriuria ²⁾ H=0.754 p=0.686 df=2		
	SY 5555-900	11 (44.0)			
	CTM-HE	11 (45.8)			
Poor	SY 5555-600	4 (12.5)			
	SY 5555-900	3 (12.0)			
	CTM-HE	6 (25.0)			

* Excellent+Moderate/Total, ¹⁾ Kruskal-Wallis test, ²⁾ χ^2 -test

CTM-HE: cefotiam hexetil

データの解析はコントローラーの指導のもとに山之内製薬株式会社の解析担当者が行った。検定はデータの性質、尺度に応じ Kruskal & Wallis の H 検定、 χ^2 検定等を用い、各投与群間の背景因子および薬効の比較等について解析した。なお、検定の有意水準は両側 5% を基準とした。

II. 試験成績

1. 医薬品試験

SY 5555 錠および CTM-HE 錠の含量試験の結果、SY 5555 (100 mg 錠) が 104.0%、SY 5555 (150 mg 錠) が 102.7%、CTM-HE が 105.1% であり、両薬剤とも規格に適合する成績であった。

2. 症例の内訳

総投与症例 116 例のうち不適格例として比較解析の対象として不採用となった 35 例 (Table 2) を除く SY 5555-600 群 32 例、SY 5555-900 群 25 例、CTM-HE 群 24 例が臨床効果の比較解析採用例となった (Fig. 2)。

安全性は試験薬剤の投与開始後に再受診しなかった 2 例を除く、SY 5555-600 群 41 例、SY 5555-900 群 38 例、CTM-HE 群 35 例について、有用性は、臨床効果採用例に臨床効果不採用例のうち、副作用発現例 1 例および臨床検査値異常変動発現例 1 例を加えた SY 5555-600 群 32 例、SY 5555-900 群 26 例、CTM-

HE 群 25 例について判定された。

3. 背景因子

臨床効果の評価対象例について、各投与群の患者背景因子 (Table 3) を調査した結果、3 群間に有意な偏りは認められなかった。

投与前の尿中分離菌 (Table 4) をみると、いずれの投与群においても *Escherichia coli* がもっとも多く分離されていた。

SY 5555-600 群の 39 株、SY 5555-900 群の 27 株、CTM-HE 群の 30 株に対する SY 5555 と CTM の MIC 分布 (Fig. 3) をみると SY 5555-600 群、SY 5555-900 群、CTM-HE 群の SY 5555 の MIC₅₀₋₉₀ は各々 0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$ 、1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ 、0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ 、また CTM の MIC₅₀₋₉₀ は各々 3.13~>100 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ であり、3 群とも同等の累積曲線を示した。

4. 臨床効果

(1) 総合臨床効果

各投与群における総合臨床効果 (Table 5) は SY 5555-600 群では著効 10 例、有効 18 例、無効 4 例で有効率は 87.5% (28/32)、SY 5555-900 群では著効 11 例、有効 11 例、無効 3 例で有効率は 88.0% (22/25)、CTM-HE 群では著効 7 例、有効 11 例、無効 6 例で有効率は 75.0% (18/24) で 3 群間に有意差は認

Table 6. Overall clinical efficacy classified by the type of infection

UTI group	Treatment group	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate* (%)
G-3 ¹⁾	SY 5555-600		2		2/2
	SY 5555-900		2		2/2
	CTM-HE				
G-4 ²⁾	SY 5555-600	7	13	3	20/23 (87.0)
	SY 5555-900	7	8	2	15/17 (88.2)
	CTM-HE	5	9	4	14/18 (77.8)
Subtotal	SY 5555-600	7	15	3	22/25 (88.0)
	SY 5555-900	7	10	2	17/19 (89.5)
	CTM-HE	5	9	4	14/18 (77.8)
G-6 ³⁾	SY 5555-600	3	3	1	6/7
	SY 5555-900	4	1	1	5/6
	CTM-HE	2	2	2	4/6
Total	SY 5555-600	10	18	4	28/32 (87.5)
	SY 5555-900	11	11	3	22/25 (88.0)
	CTM-HE	7	11	6	18/24 (75.0)

* Excellent + Moderate / Total

¹⁾ Monomicrobial upper UTI

²⁾ Monomicrobial lower UTI

³⁾ Polymicrobial UTI with no catheter indwelt

CTM-HE: cefotiam hexetil

めなかった。

UTI 疾患病態群別⁹⁾の臨床効果 (Table 6) は、第3群 (単数菌の上部尿路感染) では、SY 5555-600群が2/2, SY 5555-900群が2/2, CTM-HE群では症例はなく、第4群 (単数菌の下部尿路感染) では各々、87.0% (20/23), 88.2% (15/17), 77.8% (14/18), 第6群 (カテーテル非留置の複数感染) では、各々、6/7, 5/6, 4/6の有効率であった。

(2) 膿尿に対する効果

各投与群の膿尿が正常化した症例数 (Table 5) は、SY 5555-600群で16例 (50.0%), SY 5555-900群で

14例 (56.0%), CTM-HE群で10例 (41.7%) であり、3群間に有意差は認められなかった。

(3) 細菌尿に対する効果

細菌尿が陰性化した症例数 (Table 5) は、SY 5555-600群で19例 (59.4%), SY 5555-900群で17例 (68.0%), CTM-HE群で13例 (54.2%) であり、菌交替を含めた消失率は、SY 5555-600群で96.9% (31/32), SY 5555-900群で92.0% (23/25), CTM-HE群で95.8% (23/24) であり、3群間に有意差は認められなかった。

(4) 細菌学的効果

Table 7. Bacteriological response

Isolate		SY 5555-600			SY 5555-900			CTM-HE		
		No. of strains	Eradicated	Persisted*	No. of strains	Eradicated	Persisted*	No. of strains	Eradicated	Persisted*
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	3	3		1		1	1	1	
	<i>S. epidermidis</i>	7	6	1	1	1		2	1	1
	<i>Staphylococcus</i> sp.							1	1	
	α -Streptococcus				1	1				
	<i>Streptococcus</i> spp.	2	2		2	2		2	2	
	<i>E. faecalis</i>	7	7		7	6	1	5	4	1
	GPR	1	1							
Subtotal		20	19 (95.0)	1	12	10 (83.3)	2	11	9 (81.8)	2
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	14	14		9	9		9	9	
	<i>C. freundii</i>	2	2							
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1		3	2	1	6	6	
	<i>E. cloacae</i>	1	1							
	<i>E. aerogenes</i>				1	1				
	<i>E. gergoviae</i>				1	1				
	<i>S. marcescens</i>				1	1				
	<i>S. liquefaciens</i>				1	1				
	<i>P. vulgaris</i>							1	1	
	<i>P. mirabilis</i>							2	2	
	<i>M. organii</i>				1	1				
	<i>P. rettgeri</i>	1	1							
	<i>P. multocida</i>	1	1							
	<i>P. putida</i>				1	1				
	<i>P. fluorescens</i>				1	1				
<i>A. baumannii</i>				1	1		1	1		
GNF-GNR	1	1								
Subtotal		21	21 (100.0)		20	19 (95.0)	1	19	19 (100.0)	
Total		41	40 (97.6)	1	32	29 (90.6)	3	30	28 (93.3)	2

* regardless of bacterial count

GPR: gram-positive rod

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 8-1. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												ND	Total (eradication rate)*	
		Inoculum size: 10^6 CFU/ml														
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. aureus</i>	SY 5555-600						1/1							2/2		3/3
	SY 5555-900														0/1	0/1
	CTM-HE										1/1					1/1
<i>S. epidermidis</i>	SY 5555-600	1/1	1/1	2/2	1/1			0/1		1/1						6/7
	SY 5555-900					1/1		1/1								1/1
	CTM-HE						0/1									1/2
<i>Staphylococcus</i> sp.	SY 5555-600															
	SY 5555-900					1/1										1/1
	CTM-HE															
α -Streptococcus	SY 5555-600															
	SY 5555-900														1/1	1/1
	CTM-HE															
<i>Streptococcus</i> spp.	SY 5555-600	1/1				1/1										2/2
	SY 5555-900	1/1			1/1											2/2
	CTM-HE					1/1	1/1									2/2
<i>E. faecalis</i>	SY 5555-600					1/1			1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	2/2		7/7
	SY 5555-900					2/2			1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/2		6/7
	CTM-HE										1/1	1/1	3/4			4/5
GPR	SY 5555-600														1/1	1/1
	SY 5555-900															
	CTM-HE															
Subtotal	SY 5555-600	2/2	1/1	2/2	1/1	2/2	1/1	0/1	1/1	2/2	1/1	1/1	1/1	4/4	1/1	19/20(95.0)
	SY 5555-900	1/1			1/1	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/2	1/2	10/12(83.3)
	CTM-HE					3/3	1/2			1/1	1/1	1/1	3/4			9/11 (81.8)

* No. of strains eradicated/No. of strains isolated

GPB: gram-positive bacteria

GPR: gram-positive rod

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 8-2. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size: 10^8 CFU/ml				ND	Total (eradication rate)*			
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100						
<i>E. coli</i>	SY 5555-600		1/1		3/3	6/6	4/4													
	SY 5555-900			1/1	4/4	1/1		1/1											1/1	14/14 (100)
	CTM-HE		3/3	1/1		1/1		3/3											1/1	9/9
<i>C. freundii</i>	SY 5555-600						1/1													
	SY 5555-900																		2/2	
<i>K. pneumoniae</i>	SY 5555-600																			
	SY 5555-900		0/1	1/1		1/1							1/1							1/1
	CTM-HE			1/1					1/1				1/1						2/2	2/3
<i>E. cloacae</i>	SY 5555-600											1/1								1/1
	SY 5555-900																			2/3
	CTM-HE																		2/2	6/6
<i>E. aerogenes</i>	SY 5555-600																			1/1
	SY 5555-900																			
	CTM-HE																			1/1
<i>E. gergoviac</i>	SY 5555-600																			
	SY 5555-900											1/1								1/1
<i>S. marcescens</i>	SY 5555-600																			
	SY 5555-900																			
	CTM-HE												1/1							1/1
<i>S. liquefaciens</i>	SY 5555-600																			
	SY 5555-900																			
CTM-HE																				1/1

* No. of strains eradicated/No. of strains isolated

GNR: gram-negative rod

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 8-3. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											ND	Total (eradication rate)*				
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			100	> 100		
<i>P. vulgaris</i>	SY 5555-600																	
	SY 5555-900																	
	CTM-HE					1/1												1/1
<i>P. mirabilis</i>	SY 5555-600																	
	SY 5555-900																	
	CTM-HE				1/1	1/1												2/2
<i>M. Morganii</i>	SY 5555-600																	
	SY 5555-900									1/1								1/1
	CTM-HE																	1/1
<i>P. rettigeri</i>	SY 5555-600																	
	SY 5555-900																	
	CTM-HE																1/1	1/1
<i>P. multocida</i>	SY 5555-600																	
	SY 5555-900									1/1								1/1
	CTM-HE																	1/1
<i>P. putida</i>	SY 5555-600																	
	SY 5555-900																	
	CTM-HE																1/1	1/1
<i>P. fluorescens</i>	SY 5555-600																	
	SY 5555-900																	
	CTM-HE																1/1	1/1
<i>A. baumannii</i>	SY 5555-600																	
	SY 5555-900																	1/1
	CTM-HE										1/1					1/1		1/1

* No. of strains eradicated/No. of strains isolated

GNR: gram-negative rod

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 9. Organisms* appearing after treatment

Isolate		SY 5555-600	SY 5555-900	CTM-HE
Gram-positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	2	1	2
	<i>Streptococcus</i> spp.		1	3
	<i>E. jaecalis</i>	3		7
	<i>E. avium</i>	1		
	subtotal	6	2	12
Gram-negative bacteria	<i>Moraxella</i> sp.	1		
	<i>C. freundii</i>			1
	<i>K. oxytoca</i>	1		
	<i>E. cloacae</i>			1
	<i>S. marcescens</i>		1	
	<i>P. vulgaris</i>			1
	<i>P. mirabilis</i>		1	
	<i>M. morgani</i>		1	
	<i>P. aeruginosa</i>	5	2	2
	<i>P. cepacia</i>		1	
	<i>P. fluorescens</i>	1		
	<i>F. breve</i>	1		
	<i>A. baumannii</i>	1		1
<i>A. jaecalis</i>		1		
Subtotal	10	7	6	
YLO	5			
Total	21	9	18	
No. of patients in whom strains appeared/ Total No of patients		16/32 (50.0)	7/25 (28.0)	14/24 (58.3)
Statistical analysis ¹⁾		$\chi^2=4.939, p=0.085, df=2$		

* regardless of bacterial count

YLO: Yeast-like organism

¹⁾ χ^2 -test

CTM-HE: cefotiam hexetil

をみると、各投与群において安全であると判定された症例は SY 5555-600 群で 95.1% (39/41), SY 5555-900 群で 94.7% (36/38), CTM-HE 群で 91.4% (32/35) であり、3 群間に有意差は認められなかった。

7. 有用性

臨床効果および安全性を勘案し、主治医が判定した各投与群の有用性 (Fig. 4) に関して、3 群間に有意差は認められなかった。

8. 投与開始後 3 日目の総合臨床効果

投与開始後 3 日目および 7 日目の両日に総合臨床効果の判定 (Fig. 5) が行われた症例は、SY 5555-600 群が 12 例、SY 5555-900 群が 8 例、CTM-HE 群が 5 例であった。これら 3 日目の総合臨床効果は、各々 10/12 (83.3%), 7/8, 3/5, 7 日目が 10/12 (83.3%),

7/8, 4/5 であった。

III. 考 察

経口用 β -ラクタム薬のセフェム薬は安全に使用し得、安定した臨床効果を発揮する抗菌薬として細菌感染症の治療に広く用いられている。しかしながら、泌尿器科領域では複雑性尿路感染症で比較的良好に分離される *Serratia* 属、*Enterobacter* 属、*Citrobacter* 属などのいわゆる弱毒性腸内細菌や *Staphylococcus* 属、*Enterococcus* 属などのグラム陽性菌にも十分な抗菌活性を示す経口セフェム薬は少なく、グラム陽・陰性菌を同時にカバーする第 1 選択経口 β -ラクタム薬の創出が以前より望まれている。このような状況下において新しく開発されたペネム骨格を有する SY 5555 は、既存の経口セフェム薬に匹敵する抗グラム陰性菌活性

Table 10. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis ¹⁾
SY 5555-600	11 (34.4)	10 (31.3)	8 (25.0)	3 (9.4)	65.6	H=1.845
SY 5555-900	12 (48.0)	9 (36.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	84.0	p=0.398
CTM-HE	8 (33.3)	10 (41.7)	1 (4.2)	5 (20.8)	75.0	df=2

* Excellent+Good/Total, ¹⁾ Kruskal-Wallis test
CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 11. Side effects

Case no.	Age Sex	Symptom	Day of appearance	Day of resolution	Severity	Administration of the drug	Relation to the drug	SY 5555-600	SY 5555-900	CTM-HE
6-4	26 Female	Rash	4th day	9th day	moderate	continued	definite			1
21-2	42 Female	Vomiting	7th day	7th day	mild	continued	possible			1
38-1	71 Male	Itching generalized	2nd day	14th day	moderate	discontinued	possible		1	
No. of patients with side effects								0/41	1/38	2/35
No. of patients evaluated for side effects									(2.6)	(5.7)

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 12. Abnormal findings in laboratory tests

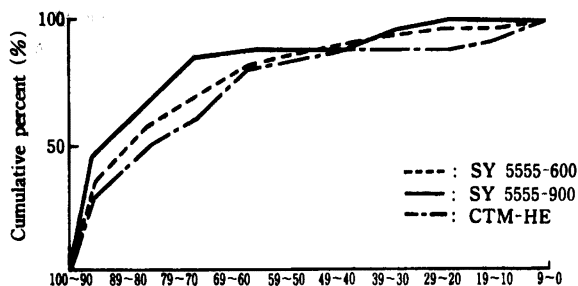
Abnormal finding	SY 5555-600	SY 5555-900	CTM-HE
Baso ↑		1	1
Neut ↑, Lympho ↓, Mono ↓, T-Bill ↑			1
Lympho ↓		1	
GOT ↑, GPT ↑	1		
GPT ↑			1
LDH ↑	1		
Urinary sugar ↑	1		
No. of patients with abnormal laboratory findings			
No. of patients analyzed for laboratory findings			
	3/41 (7.3)	2/36 (5.6)	3/32 (9.4)

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 13. Overall safety rate

Treatment group	Safe	Nearly safe	Slight problem with safety	Not safe	Safety rate* (%)	Statistical analysis ¹⁾
SY 5555-600	39	2			95.1	H=0.557
SY 5555-900	36	1		1	94.7	p=0.757
CTM-HE	32	1	2		91.4	df=2

* Safe/Total, ¹⁾ Kruskal-Wallis test
CTM-HE: cefotiam hexetil



Treatment group	Score										Total	Statistical analysis ¹⁾
	100-90	89-80	79-70	69-60	59-50	49-40	39-30	29-20	19-10	9-0		
SY 5555-600	11 (34.4)	7 (21.9)	4 (12.5)	4 (12.5)	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.1)	0	1 (3.1)	32	H=1.695 p=0.429 df=2
SY 5555-900	12 (46.2)	5 (19.2)	5 (19.2)	1 (3.8)	0	0	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0	26	
CTM-HE	7 (28.0)	5 (20.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	2 (8.0)	25	

CTM-HE: cefotiam hexetil
¹⁾Kruskal-Wallis test

Fig. 4. Usefulness evaluated by doctors in charge.

Treatment group	Treatment duration	Overall clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		Excellent	Moderate	Poor	
SY 5555-600	3 days	2	8	2	10/12 (83.3)
	7 days	2	5	2	10/12 (83.3)
SY 5555-900	3 days	2	5	1	7/8
	7 days	3	4	1	7/8
CTM-HE	3 days	1	2	2	3/5
	7 days	3	3	1	4/5

CTM-HE: cefotiam hexetil

Fig. 5. Comparative overall clinical efficacy at days 3 and 7.

に加え、腸球菌を含むグラム陽性菌に対しても強い抗菌活性を示すことを特徴とした薬剤である。

SY 5555 の 200 mg および 300 mg を食後投与した場合の最高血中濃度は投与後 1~2 時間目にみられ、それぞれ 2.02 および 4.25 μg/ml であり、血中濃度の半減期はいずれも 1 時間程度である。また、投与後 24 時間までの累積尿中回収率は約 7% で、2~4 時間の尿中濃度は各々 34 および 60 μg/ml、4~6 時間では各々約 10 および 23 μg/ml とされている⁵⁾。これらの成績から、本剤が尿路感染症に対して十分な効果を得るためには、1 日 3 回投与が必要と考えられる。

これら体内動態を踏まえ、内科・泌尿器科領域の各種細菌感染症を対象として実施された前期臨床第 II 相試験では、複雑性尿路感染症に対して本剤は 1 日 600 mg 分 3 および 1 日 900 mg 分 3 投与を中心に検討された。本剤の尿中排泄率が低く、他剤に比べ尿中濃度が低いため複雑性尿路感染症に対する臨床効果が危惧されたが、UTI 基準による総合臨床効果（有効率）は各々約 50%、90% であり、満足すべき結果であった。

以上の結果を踏まえ、複雑性尿路感染症に対する SY 5555 の臨床用量を検討する目的で、体内動態、抗

菌スペクトルが比較的類似したCTM-HEを対照薬とする用量検討試験が実施された。

投与期間はUTI基準とは異なり、国際的なハーモニゼーションが盛んな今日を見据えて、7日間と設定したところ、「投与後来院せず」による脱落例が2例と少なく、経口薬の臨床試験の脱落を少なくする点からは評価し得る結果であり、今後も投与期間を7日間とすることは意味のあることと考えられた。

総合臨床効果（有効率）はSY 5555-600群87.5%、SY 5555-900群88.0%、CTM-HE群75.0%であり、3群間に有意差は認められず、SY 5555の2用量群は同程度の有効率であった。しかしながら、著効例についてみると、SY 5555-900群は44.0%とSY 5555-600群31.3%に比べ優れていた。

投与開始後3日目の臨床効果については、いずれの群も少数例の成績であったが、7日目の臨床効果と比較し、同様の結果であった。

膿尿に対する効果において正常化症例の割合は、SY 5555-900群でもっとも高く、これをさらに正常化と改善を合計した改善率として算定するとSY 5555-600群は75.0% (24/32)、SY 5555-900群は80.0% (20/25)、CTM-HE群が62.5% (15/24)であり、SY 5555-900群がやや高値を示した。細菌尿に対する効果については、陰性化症例の割合はSY 5555-900群でもっとも高い値であるが、菌交代症例も含めた消失率でみるとSY 5555-600群が96.9%、SY 5555-900群が92.0%、CTM-HE群が95.8%となり、3群間で同等の成績であった。以上述べた諸成績からSY 5555 2用量群間の臨床効果はほぼ同等のものと考えられ、対照薬であるCTM-HEに優るとも劣らぬものといえる。今回得られたCTM-HEの成績は、ceftiofur (CCL) を対照薬として実施された二重盲検比較試験⁹⁾における有効率71.2%とほぼ同等であり、CTM-HEの一般的な臨床効果を反映していた。

主治医臨床効果における有効率に関しては、SY 5555-600群が65.6%、SY 5555-900群が84.0%、CTM-HE群が75.0%であり、3群間に有意差は認められないものの、UTI基準による総合臨床効果と同様に、SY 5555-900群にもっとも高い有効率を認められた。

細菌学的効果では、いずれの群も90%を越える高い消失率が得られ、MIC分布と消失率との関係 (Table 8) をみてもMICが12.5 µg/ml以上の菌株も全般によく除菌されており、今回の検討成績からは各投与群におけるMICのbreak pointは明確にはならなかった。*E. faecalis* に対してはSY 5555-600群

が7/7、SY 5555-900群が6/7の消失率を示し、*in vitro* のMICの良好な成績を反映するものと考えられた。

投与後出現菌は、グラム陽性菌がSY 5555-600群で6株、SY 5555-900群で2株、CTM-HEで12株、グラム陰性菌が各々10株、7株、6株検出された。この結果はSY 5555がグラム陽性菌に強い抗菌力を示すことを反映するものと考えられた。投与後出現菌の出現率では、SY 5555-600群が50.0%、SY 5555-900群が28.0%、CTM-HE群が58.3%とSY 5555-900群がもっとも低い出現率を示していた。

副作用は、SY 5555-600群でみられず、SY 5555-900群で1例、CTM-HE群で2例に認められたが、すべての症例について投与終了後症状の速やかな消失を確認し得た。3群間の臨床検査値異常変動の発現率も同等であり、かつその内容に特に問題となるものはなかった。このことよりSY 5555の安全性は従来⁹⁾の経口セフェム剤と同等であると判断された。

以上、今回の成績よりUTI基準による総合臨床効果の有効率ではSY 5555の2用量間で差はなかったが、著効率、投与後出現菌の出現率および主治医判定の有効率において、900 mg分3投与群が優れており、かつ安全性の面ではこれら両用量間に差は認められなかった。このことに加え、CTM-HEに比べても遜色のない成績が得られたことから、複雑性尿路感染症に対するSY 5555の至適用量として、1日900 mg分3が妥当であると結論づけられた。

文 献

- 1) Isiguro M, et. al.: Novel 2-chiral substituted penems. Synthesis and activity of new orally active penem SY 5555. 26th ICAAC, New Orleans. Abstract no. 1284, 1986
- 2) Nishino T, et. al.: Studies on penem antibiotics II. *In vitro* activity of SUN 5555, a new oral penem. J Antibiotics 42: 977~988, 1989
- 3) 西野武志, 他: 新規経口ペネム化合物 SUN 5555 のβ-ラクタメース産生菌に対する抗菌作用について. 日本薬学会第107年会要旨, 3 AS 4-4, 1987
- 4) 齋藤 篤, 國井乙彦: 第41回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. SY 5555, 東京, 1993
- 5) 中島光好, 他: 新規ペネム系経口抗生物質 SY 5555 の第I相臨床試験. Chemotherapy 41: 1277~1292, 1993
- 6) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準 (第3版). Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定, 1974年改訂). Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 8) 熊澤淨一, 他: 複雑性尿路感染症に対する SCE-2174

と Cefaclor の二重盲検法による比較試験。西日本

泌尿器 50: 1423~1439, 1988

A dose-finding comparative study of SY 5555 for complicated urinary tract infections

Soichi Arakawa and Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University School of Medicine, 7-5-1,
Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

Yoshito Ban and Yukimichi Kawada

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University, Medical School

Tetsuro Matsumoto and Joichi Kumazawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Nobumasa Kataoka

School of Allied Medical Sciences, Kobe University

Nobuya Ogawa

Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine

We performed a dose-finding study on SY 5555, a new oral penem, in the treatment of complicated urinary tract infection (UTI) without indwelling catheter by comparing it with cefotiam hexetil (CTM-HE) as a control drug. Patients with infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* or yeast-like organisms were excluded from the study. SY 5555 was orally administered at a daily dose of 600 mg and 900 mg, and CTM-HE was orally administered at a daily dose of 600 mg, for 7 days. The clinical effectiveness rates evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee were 87.5% (28/32) in the SY 5555 600 mg group, 88.0% (22/25) in the SY 5555 900 mg group and 75.0% (18/24) in the CTM-HE group. There were no significant differences between the three groups. However, the rates of patients evaluated as excellent were highest in the SY 5555 900 mg group (44.0%), followed by the SY 5555 600 mg (31.3%) and CTM-HE group (29.2%). The rates for clinical effectiveness evaluated by the doctors in charge were 65.6% (21/32) in the SY 5555 600 mg group, 84.0% (21/25) in the SY 5555 900 mg group and 75.0% (18/24) in the CTM-HE group. There were no significant differences between the three groups. As for bacteriological response, the eradication rates were 97.6% (40/41) in the SY 5555 600 mg group, 90.6% (29/32) in the SY 5555 900 mg group and 93.3% (28/30) in the CTM-HE group. There were no significant differences between the three groups. The incidence of side effects was 0% (0/41) in the SY 5555 600 mg group, 2.6% (1/38) in the SY 5555 900 mg group and 5.7% (2/35) in the CTM-HE group. The incidence of abnormal laboratory findings was 7.3% (3/41) in the SY 5555 600 mg group, 5.6% (2/36) in the SY 5555 900 mg group and 9.4% (3/32) in the CTM-HE group. Our results showed that the SY 5555 900 mg group was slightly superior to other groups in the rates of patients evaluated as excellent according to the criteria of the Japanese UTI Committee and clinical effectiveness evaluated the doctors in charge. There was, however, no difference in safety. We concluded that 900 mg per day was the optimal dose of SY 5555 for the treatment of complicated UTI.