

浅在性化膿性疾患に対する S-1108 と cefaclor の二重盲検比較試験成績

荒田 次郎^{1,2,5)}・秋山 尚範・阿部 能子
岡山大学医学部皮膚科学教室*

石橋 康正²⁾・竹原 和彦・土田 哲也
五十橋 健・朝比奈昭彦・渡邊 孝宏
東京大学医学部皮膚科学教室

高橋 久・渡辺 晋一²⁾・鹿島 眞人・岡田 裕之
帝京大学医学部皮膚科学教室

富澤 尊儀・山田 耕次・渡辺 義弘
関東労災病院皮膚科

原田昭太郎²⁾・中西 浩・安部 正瑞・小宮根真弓
関東通信病院皮膚科

新村 眞人・澤田 俊一・田中 博康
東京慈恵会医科大学皮膚科学教室

石田 卓・稲葉 義方・新井 雅明
東京慈恵会医科大学附属柏病院皮膚科

安野 洋一・奥田 良治
京都府立医科大学皮膚科学教室

今村 貞夫・段野貴一郎・岡本 祐之
京都大学医学部皮膚科学教室

宮地 良樹・藤田真由美・大野佐代子
天理よろづ相談所病院皮膚科

河村 甚郎・戸田 憲一・近藤 摂子
北野病院皮膚科

朝田 康夫²⁾・東田 敏明・為政 大幾
関西医科大学皮膚科学教室

伊庭 仁樹
済生会野江病院皮膚科

増田 理恵
兵庫県立塚口病院皮膚科

長尾 洋
岡山赤十字病院皮膚科

片山 治子
岡山済生会総合病院皮膚科

平野 紀子
岡山労災病院皮膚科

* 岡山市鹿田町 2-5-1

三 好 薫

川崎医科大学附属川崎病院皮膚科

中 北 隆

高松赤十字病院皮膚科

野 原 望・戸井洋一郎

中国中央病院皮膚科

赤 木 理

広島市民病院皮膚科

山 本 昇 壯・中 村 浩 二

広島大学医学部皮膚科学教室

片 岡 和 洋

広島県立広島病院皮膚科

矢 村 宗 久

広島鉄道病院皮膚科

荒 瀬 誠 治・敷 地 孝 法

徳島大学医学部皮膚科学教室

小 玉 肇・山 本 康 生

高知医科大学皮膚科学教室

堀 嘉 昭²⁾・古賀 哲也・入 来 敦

九州大学医学部皮膚科学教室

占 部 篤 道

北九州市立医療センター皮膚科

佐 藤 恵 実 子

九州中央病院皮膚科

武 石 正 昭・日 高 桂 子

福岡赤十字病院皮膚科

吉 田 彦 太 郎・山 田 正 男

長崎大学医学部皮膚科学教室

大 野 ま さ き

健康保健諫早総合病院皮膚科

村 山 史 男

佐世保市立総合病院皮膚科

鳥 山 史・清 水 和 宏

国立長崎中央病院皮膚科

田代 正昭・瀬戸山 充・川平 正公

鹿児島大学医学部皮膚科学教室

中 島 光 好³⁾

浜松医科大学薬理学教室

小林 實 詰⁴⁾

三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

¹⁾世話人, ²⁾小委員会委員, ³⁾コントローラー,⁴⁾細菌学的検討実施者, ⁵⁾論文執筆者

(平成5年9月24日受付・平成5年11月29日受理)

新しいエステル型経口セフェム系薬剤であるS-1108の皮膚科領域での有効性、安全性、有用性を客観的に評価するため cefaclor (CCL) と二重盲検比較試験を多施設共同で行った。S-1108 150 mg 1日3回食後内服, CCL 250 mg 1日3回食後内服を, S-1108群はS-1108錠(75 mg) 2錠とCCL プラセボカプセル1カプセル, CCL群はS-1108 プラセボ錠2錠とCCLカプセル(250 mg) 1カプセル内服で比較した。対象疾患は第II群(癬, 癬腫症, よう), 第IV群(丹毒, 蜂巣炎(蜂窩織炎), リンパ管(節)炎)とし, インフォームドコンセントの得られた患者を対象とした。内服期間は7日間とし, 3日後, 5日後(重点評価日), 7日後に評価した。

1. 最終全般改善度: 有効率はS-1108群(95例)90.5%, CCL群(88例)89.8%で両薬剤群間に有意差はなかった。

2. 概括安全度: 安全率はS-1108群(96例)91.7%, CCL群(93例)90.3%で両薬剤群間に有意差はなかった。

3. 有用性: 有用率はS-1108群(95例)89.5%, CCL群(88例)88.6%で両薬剤群間に有意差はなかった。

4. 疾患群別有効率: II群ではS-1108群(68例)91.2%, CCL群(64例)93.8%, IV群ではS-1108群(27例)88.9%, CCL群(24例)79.2%であった。両薬剤群間にいずれの疾患群も有意差はなかった。

5. 細菌学的効果: 除菌率はS-1108群(52例)88.5%, CCL群(53例)86.8%であり有意差はなかった。複数菌の1員として検出されたものを含めての *Staphylococcus aureus* の除菌率はS-1108群(25株)100%, CCL群(27株)81.5%でS-1108群が優れる傾向($p=0.052$)を示した。

6. 副作用: S-1108群(96例)に下痢1例, 軟便1例の計2例(2.1%), CCL群(93例)に心窩部痛が1例(1.1%)あった。

7. 臨床検査値異常: S-1108群(77例)6例7.8%, CCL群(76例)4例5.3%で有意差はなかった。

以上, 浅在性化膿性疾患の治療において, S-1108 150 mg 1日3回内服は, CCL 250 mg 1日3回内服と同等の有効性, 安全性, 有用性を有すると考えられた。特に *S. aureus* 感染症に有用性を発揮し得ると思われる。

Key words: S-1108, 浅在性化膿性疾患, 二重盲検比較試験, cefaclor

S-1108は塩野義製薬株式会社研究所で合成された新しいエステル型経口セフェム系抗菌薬である。本剤は抗菌活性を有するS-1006の4位カルボキシル基にピパロイルオキシメチル基をエステル結合させることにより消化管吸収性を高めたプロドラッグである。本剤は内服後, 腸管から吸収され, 腸管壁のエステラーゼにより加水分解され, 抗菌活性体であるS-1006として血中・組織内に分布する。

S-1006は殺菌的に作用し, グラム陽性菌, グラム陰性

菌に対する広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有している。特に, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対する抗菌力が既存の経口セフェム系抗菌薬に比べ優れていることが特徴である¹⁾。

皮膚科領域における本剤の臨床的有用性は確認されている²⁾。また, S-1108 225 mg (分3)/日, 450 mg (分3)/日および cefaclor (CCL) 750 mg (分3)/日投与の3群比較で実施した臨床用量設定試験において, 浅在性化膿性疾

患に対するS-1108の臨床用量は450 mg (分3)/日が適当であることが推定されている³⁾。

その成績をふまえて、浅在性化膿性疾患に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、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

1991年7月から1992年7月までの期間に表記35施設共同による二重盲検比較試験を実施した。

2. 対象疾患

従来から薬効評価の際に用いられる浅在性化膿性疾患群(第I~VI群)のうち、抗菌薬の治療効果の判定にもっとも適していると考えられる以下の2疾患群を対象とした。

第II群: 癰, 癰腫症, よう

第IV群: 丹毒, 蜂巣炎(蜂窩織炎), リンパ管(節)炎

3. 対象患者

年齢は原則として16歳以上80歳未満とし、性別および入院・外来の別は不問とした。なお、下記のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

- 1) 重篤な基礎疾患、合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な患者。
- 2) 重篤な肝または腎機能障害を有する患者。
- 3) β -ラクタム系抗菌薬に薬剤アレルギーの既往のある患者。
- 4) 妊婦、授乳中および妊娠の可能性のある患者
- 5) 試験薬剤に耐性であることが明らかな原因菌(緑膿菌、腸球菌、真菌など)が検出された患者。
- 6) 本試験開始時、すでに病勢が自然軽快中の患者。
- 7) 本試験開始直前の抗菌薬投与により、すでに症状が改善しつつある患者。
- 8) 本試験開始直前にS-1108またはCCLが投与された患者。

4. 患者の同意

本試験の実施にあたっては、被験者に試験の内容等を説明し、本人または法定代理人等に同意を得た。

5. 試験方法

1) 試験デザイン

S-1108 450 mg (分3)/日 (S-1108群) と CCL 750 mg (分3)/日 (CCL群) の2群間による二重盲検比較試験とした。

2) 試験薬剤

被験薬としてS-1108 75 mg (力価)錠を、対照薬

としてCCL 250 mg (力価)カプセルを用いた。なお、用量および剤形が異なるため、それぞれ外観上、識別不能なプラセボを組み合わせることにより、識別不能性を保持し、二重盲検法の適格性を期した。すなわち、S-1108群およびCCL群とも、2錠と1カプセルを1包としたものを1回量とし、3包を1日分として7日分(21包)を1箱に収め厳封した。試験薬剤の包装内容はFig. 1に示したとおりである。

なお、S-1108錠、同プラセボ錠、CCLカプセルおよび同プラセボ・カプセルは塩野義製薬株式会社が製造したものを使用した。

3) 薬剤の割付け

4症例分を1組とし、各組において各薬剤群が2症例ずつになるようコントローラー(中島光好)が確率化操作を経て割付け、1症例分ずつの試験薬剤を収めた箱に組番を記載した。

4) 1日投与量

S-1108群: S-1108 1回 150 mg (力価)

1日量 450 mg (力価)

CCL群: CCL 1回 250 mg (力価)

1日量 750 mg (力価)

5) 投与方法

対象患者の受診順に薬剤番号の若い順から、1回1包(2錠と1カプセル)を1日3回食後経口投与した。

6) 投与期間

7日間連日投与とした。

6. 識別不能性

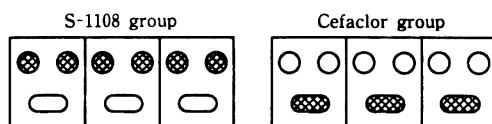
識別不能性の確認はコントローラーが行った。

7. 品質試験

コントローラーにより割付け後、無作為に抽出された2組のサンプルについて、試験開始前ならびに試験終了後に、京都薬科大学微生物学教室(西野武志教授)に製剤試験を依頼し、いずれも規格に適合することが確認された。

8. 併用薬剤および外科的処置

- 1) 他の抗菌薬(局所投与を含む)の併用を禁止し



⊗ S-1108 75 mg tablet ⊗ cefaclor 250 mg capsule
○ S-1108 placebo tablet ○ cefaclor placebo capsule

Fig. 1. Test drug design.

た。

2) 本試験の目的に影響を与えと考えられる抗炎症剤、ステロイド剤、鎮痛解熱剤、利尿剤（フロセミドなど）などの新たな併用（局所投与を含む）は原則として行わないこととした。

3) 原則として投与期間中は、治療のための特別な外科的処置を行わないこととした。

9. 評価・観察の項目および時期 (Table 1)

1) 重症度 (投与開始日)

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

次の4段階で評価した。

1: 自然軽快中 (対象患者としては除外する), 2: 進行停止, 3: 悪化中, 4: 急激悪化中

3) 体温・自覚症状 (投与開始日, 3日後, 5日後, 7日後)

(1) 体温は観察日の最高体温とした。

(2) 自覚症状・他覚所見の評価の項目は、発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結、排膿として次の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

なお、重点評価日は投与5日後とした。

4) 全般改善度 (投与3日後, 5日後, 7日後)

評価日毎に投与開始日と比較した自覚症状・他覚所見の改善度を次の6段階で評価した。

⊚: 治癒, ⊚: 著しく改善, ⊚: 改善, ⊚: やや改善, 0: 不変, ×: 増悪

なお、重点評価日は投与5日後とした。

5) 細菌学的検査

細菌学的効果を検討するために、投与開始日, 3日

後, 5日後および終了時に各施設で病巣より採取した検体から細菌の分離同定と菌数測定を実施した。また、施設測定とは別に株式会社三菱油化ビーシーエル化学療法研究室 (責任者: 小林実苗) に検体をケンキポーター®にて郵送し、細菌の分離同定, 菌数測定および日本化学療法学会標準法⁴⁾によるMIC測定 (接種菌量: 10⁶ CFU/ml) を実施した。

6) 副作用

投与開始後に試験薬剤との因果関係を否定できない随伴症状が発現した場合には、その種類, 程度, 発現の時期, 処置, 経過などを詳細に症例記録に記載することとした。また試験薬剤との因果関係を次の3段階で判定した。

1: 明らかに関係あり

2: 多分関係あり

3: 関係あるかもしれない

7) 臨床検査

投与開始前および終了後に下記の臨床検査を実施した。また、投与中も可能な限り実施することとした。

血液: 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, プロトロンビン時間, 活性部分トロンボプラスチン時間。

肝機能: S-GOT, S-GPT, ALP, 総ビリルビン, LDH。

腎機能: BUN, 血清クレアチニン。

尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣。

その他: クレアチンキナーゼ (CK), アルドラーゼ, 血清電解質, クームス試験。

異常変動が認められた場合には、その程度および試験薬剤との因果関係を症例記録に記載した。なお、正常値または投与前値に復するまで追跡調査を可能な限り実施することとした。因果関係については下記の5段階で評価した。

Table 1. Evaluation schedule

Item	Evaluated Day				
	1st visit	3rd day (2-4th day)	5th day (5-6th day)	7th day (7-8th day)	
Severity	○				
State of disease at visit	○				
Body temperature, subjective and objective symptoms	○	○	○	○	○
Overall clinical evaluation		○	○	○	○
Side effects	○	○	○	○	○
Laboratory examination	○				○
Bacteriological examination	○	○	○	○	○

- 1: 明らかに関係あり
- 2: 多分関係あり
- 3: 関係あるかもしれない
- 4: 関係ないらしい
- 5: 関係なし
- 8) 評価・観察の補填

自他覚症状および全般改善度が所定の評価日に観察されていない場合には、その前後で観察されていれば、その成績で補填することとした。すなわち評価日3日後の場合は4日後、2日後の優先順位で補填し、評価日5日後の場合は6日後、評価日7日後の場合は8日後で補填した。

なお、自他覚症状および全般改善度の評価日別解析にあたって所定評価日の観察が一部未実施の場合の取り扱いは下記のとおりとした。

(1) 投与開始後の所定観察が未実施の場合で、開始日観察を除いた当該評価日より以前の所定観察が実施されている場合には、その成績を当該評価日の成績とした。

(2) 3日後評価が未実施の場合は3日後評価は欠落とした。

10. 効果判定

1) 主治医判定

(1) 臨床効果 (最終全般改善度)

投与終了時の全般改善度をもとに病期、病勢、治癒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、安全度を次の4段階で評価した。

1: 安全, 2: ほぼ安全, 3: 安全性に問題あり, 4: 安全でない

(3) 有用性

最終全般改善度および概括安全度を勘案し、有用性を次の4段階で評価した。

1: きわめて有用, 2: 有用, 3: やや有用, 4: 有用でない

2) 委員会判定

Key table 開封前に、主治医より提出された症例記録の記載事項をもとに、後述の小委員会が主治医判定の妥当性を検討した。さらに、細菌学的検査成績から、起炎菌の推定および細菌学的効果の判定を実施した。

細菌学的効果は次の4段階または不明で評価した。

1: 消失, 2: 減少, 3: 菌交代, 4: 不変

ただし、以下の場合には投与終了時の細菌学的検査が未実施であっても細菌学的効果は「消失」として扱った。

(1) 投与終了時の全般改善度が治癒の症例。

(2) 投与終了時に発赤、硬結が残存していても他の症状が「なし」になった症例。

11. 小委員会

荒田次郎, 石橋康正, 渡辺晋一, 原田昭太郎, 朝田康夫および堀 嘉昭の委員およびコントローラーで構成した。

12. コントローラー

中島光好が担当し、試験薬剤の識別不能性の保証、含有量の適合性、薬剤の確率化操作による割付け、key tableの保管と開封、解析方針の決定、開封後のデータの不変性の保証などを行った。

13. 解析対象症例の検討

試験終了後、key table 開封前に、個々の症例についてコントローラーと小委員会委員が協議し、解析対象症例を決定した。

14. 解析

データ解析は本試験開始前に設定された解析項目にもとづいてコントローラーの指導のもとに塩野義製薬株式会社解析センターが実施した。背景因子の2投与群間の分布の偏りの点検には、カテゴリーに自然な順序関係が存在する因子に対してWilcoxon順位和検定、そうでない因子に対してカイ二乗検定または直接確率計算法を用いた。また、最終全般改善度、概括安全度、有用性判定の分布の比較にはWilcoxon順位和検定を用いた。同様に、細菌学的効果の分布の比較にはカイ二乗検定を用いた。また、最終全般改善度の有効率、概括安全度の安全率、細菌学的効果の消失率、有用性判定の有用率、副作用発現率、臨床検査値異常の発現率の比較には直接確率計算法を用いた。検定の有意水準は0.05とした。

II. 結 果

1. 症例の内訳

Fig. 2に症例の構成を示した。

解析対象から除いた症例の内訳はTable 2に示した。なお、解析対象から除外した症例の割合に両薬剤群間で有意差は認められなかった。

2. 背景因子

1) 患者の背景因子 (Table 3)

有効性解析対象症例において、性、年齢、入院・外来、重症度、感染症名、合併症の有無、併用薬の有無、外科的処置の有無、治療開始時病勢、抗菌性物質

の前投与の有無、投与期間といった各種背景因子の分布に関して、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

2) 分離菌 (Table 4)

両薬剤群とも *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci (CNS) が多く分離され、各菌種の分離頻度に関して、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

3) 分離菌に対する S-1006 および CCL の MIC 分布

(1) 全分離菌 (Table 5)

全分離菌 167 株のうち MIC を測定しえたのは 162 株であった。S-1006 および CCL の MIC 分布をそれぞれ S-1108 群, CCL 群で比較した結果、両 MIC 分

布とも両薬剤群間で有意な偏りは認められなかった。(A : B, C : D)。

MIC を測定しえた 162 株における S-1006 の MIC のピークは $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の 2 か所にあり, MIC_{50} は $0.39 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。一方, CCL の MIC のピークは $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり, MIC_{50} は $1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

(2) *S. aureus* (Table 6)

分離された *S. aureus* 62 株のうち MIC を測定しえたのは 58 株であった。*S. aureus* における S-1006 の MIC のピークは $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり, MIC_{50} は $1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。一方, CCL の MIC のピークは $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり, MIC_{50} は $3.13 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

また, methicillin の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) は, 8 株 (S-1108 群 4 株, CCL 群 4 株) みられ, その頻度は 13.8% であった。

3. 最終全般改善度 (Table 7)

有効率 (有効以上) は S-1108 群で 90.5%, CCL 群で 89.8% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4. 概括安全度 (Table 8)

安全率は S-1108 群で 91.7%, CCL 群で 90.3% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5. 有用性 (Table 9)

有用性 (有用以上) は S-1108 群で 89.5%, CCL 群で 88.6% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

6. 疾患群別最終全般改善度 (Table 10)

1) 第 II 群

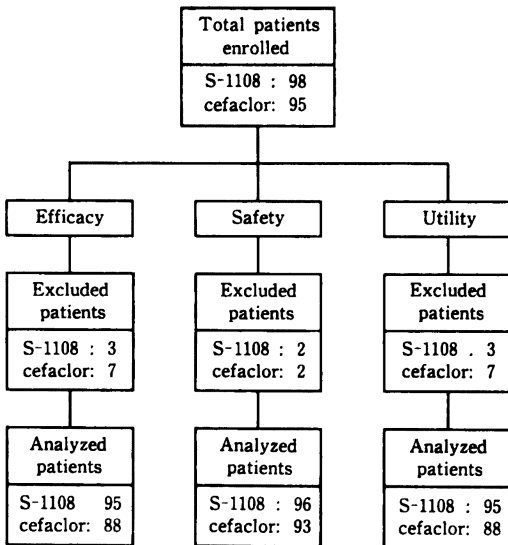


Fig. 2. Patients enrolled.

Table 2. Reasons for exclusion

Reason	Efficacy and utility		Safety	
	S-1108	cefaclor	S-1108	cefaclor
Disease not included in protocol	1			
Infection by <i>P. aeruginosa</i> and <i>E. faecalis</i>		1		
Improvement with prior antibiotic		1		
Cefaclor prior to test drug administration		1		1
Concomitant other antibiotic		1		
Concomitant other investigational new drug		1		1
Delayed visit to hospital		2		
No revisit to hospital	2		2	

Table 3. Background factors of patients

Characteristics		S-1108 (95)	Cefaclor (88)	Statistical analysis
Sex	males	63	56	NS P=0.757
	females	32	32	
Age (years)	15~19	4	7	NS z = -0.039 p = 0.969
	20~29	30	27	
	30~39	21	15	
	40~49	15	12	
	50~59	9	8	
	60~69	10	13	
	70~79	6	3	
In/out patients	inpatients	6	2	NS $\chi^2=2.162$ df=2 p=0.339
	outpatients	88	84	
	in-out patients	1	2	
Severity	mild	17	21	NS z=0.638 p=0.524
	moderate	67	56	
	severe	11	11	
Disease	furuncle	55	49	NS $\chi^2=3.755$ df=5 p=0.585
	furunculosis	10	8	
	carbuncle	3	7	
	erysipelas	7	7	
	cellulitis	10	12	
	lymphangitis	10	5	
Complication	no	77	74	NS P=0.698
	yes	18	14	
Combination drugs	no	82	69	NS P=0.177
	yes	13	19	
Surgical intervention	no	60	54	NS P=0.879
	yes	35	34	
State of disease at first visit	stationary	10	7	NS z=0.132 p=0.895
	aggravating	71	71	
	remarkably aggravating	14	10	
Antibiotics prior to test drug administration	no	91	80	NS P=0.124
	yes	3	8	
	unknown	1	0	
Duration of test drug administration	within 4 days	7	3	NS z=1.116 p=0.265
	5~6	8	17	
	7~8	79	68	
	9~	1	0	

P: exact probability, z: Wilcoxon rank sum test statistics, χ^2 : χ^2 test statistics

有効率は S-1108 群で 91.2%，CCL 群で 93.8% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

2) 第IV群

有効率は S-1108 群で 88.9%，CCL 群で 79.2% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

7. 分離菌別最終全般改善度 (Table 11)

投与開始前の分離菌が確認された症例における有効率は S-1108 群で 95.5%，CCL 群で 88.9% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、*S. aureus* 単独分離症例における有効率は S-1108 群で 95.5%，CCL 群で 81.5% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 4. Clinical isolates before treatment

	Organism	S-1108	cefaclor	Statistical analysis
Monomicrobial isolation	<i>S. aureus</i>	22	27	NS ¹⁾ $\chi^2=5.569$ df=5 p=0.350
	CNS	8	9	
	<i>Streptococcus</i> spp.	4	2	
	<i>S. pyogenes</i>	3	2	
	<i>S. agalactiae</i>	1		
	other GPC		1	
	<i>Staphylococcus</i> sp.		1	
	GNR	1	3	
	<i>E. aerogenes</i>	1		
	<i>P. mirabilis</i>		1	
	<i>P. aeruginosa</i>		1	
	<i>A. calcoaceticus</i>		1	
	Anaerobes	14	7	
	<i>P. magnus</i>	2	2	
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2	1	
	<i>P. acnes</i>	8	3	
	<i>Propionibacterium</i> spp.	2		
<i>F. necrophorum</i>		1		
	subtotal	49	49	
Polymicrobial isolation	<i>S. aureus</i> , CNS and other organism(s) (SC)	4		NS ²⁾ $\chi^2=4.765$ df=3 p=0.190
	<i>S. aureus</i> + CNS	2		
	<i>S. aureus</i> + CNS + <i>S. pyogenes</i>	1		
	<i>S. aureus</i> + CNS + <i>P. acnes</i>	1		
	<i>S. aureus</i> and other organism(s) (S)	4	5	
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	1	3	
	<i>S. aureus</i> + Group G streptococci	1	1	
	<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>	1		
	<i>S. aureus</i> + <i>P. magnus</i>	1		
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.		1	
	CNS and other organism(s) (C)	3	5	
	CNS + <i>P. magnus</i>		1	
	CNS + <i>P. acnes</i>	1	4	
	CNS + <i>P. acnes</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.	1		
	CNS + <i>P. anaerobius</i> + <i>Propionibacterium</i> sp. + <i>Corynebacterium</i> sp.	1		
	others	6	4	
	<i>S. agalactiae</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>P. mirabilis</i>		1	
	<i>E. coli</i> + <i>C. diversus</i>	1		
	<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	1		
	<i>P. vulgaris</i> + <i>M. morgani</i>	1		
<i>P. magnus</i> + <i>Peptostreptococcus</i> sp.		1		
<i>P. magnus</i> + <i>P. acnes</i>	2			
<i>P. magnus</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.		1		
<i>Propionibacterium</i> sp. + <i>B. uniformis</i>	1			
<i>Propionibacterium</i> sp. + <i>Corynebacterium</i> sp.		1		
	subtotal	17	14	
	Total	66	63	

CNS: coagulase-negative staphylococci, GPC: gram-positive cocci, GNR: gram-negative rods

¹⁾ Distribution of *S. aureus*, CNS, *Streptococcus* spp., other GPC, GNR and anaerobes

²⁾ Distribution of (SC), (S), (C), and others

³⁾ Distribution of organisms in monomicrobial and polymicrobial isolation

8. 評価日別全般改善度 (Table 12)
評価日 (投与開始 3, 5, 7 日後) 別に全般改善度を比較した。重点評価日である 5 日後の治癒率は S-

1108 群で 15.9%, CCL 群で 19.8%, 改善率 (改善以上) は S-1108 群で 84.1%, CCL 群で 84.9% であり, 治癒率と改善率いずれにおいても両薬剤群間に有

Table 5. Sensitivity distribution of isolates (10⁶CFU/ml)

Drug group	Drug	MIC														Total
		≤0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
S-1108 (A)	S-1006	16	8	3	4	15	12	12	9	4	1			1	2	87
Cefaclor (B)		13	5	4	7	10	14	8	6	1	2	1			4	75
S-1108 (C)	cefaclor	2	3	4	4	3	13	23	16	6	2		2	2	7	87
Cefaclor (D)		1	3	3	3	7	8	17	19	3	2	3			6	75

Statistical analysis (Wilcoxon rank sum test)

A : B NS z=0.019 p=0.985

C : D NS z=-0.017 p=0.986

Table 6. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (10⁶CFU/ml)

Drug group	Drug	MIC														Total
		≤0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
S-1108 (A)	S-1006					1	7	11	7		1			1	1	29
Cefaclor (B)						2	13	7	4						3	29
S-1108 (C)	cefaclor					1	12	11	2	1					2	29
Cefaclor (D)						1	10	11	3		1				3	29

Statistical analysis (Wilcoxon rank sum test)

A : B NS z=1.474 p=0.141

C : D NS z=-0.651 p=0.515

意差は認められなかった。また、3日後および7日後の治癒率と改善率においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

9. 評価日別自覚症状の推移 (Table 13)

各症状の程度の分布はいずれの評価日においても、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

10. 細菌学的効果 (Table 14)

S-1108 群は消失 46 例、減少 1 例、菌交代 4 例、不変 1 例および CCL 群は消失 46 例、不変 7 例であり、細菌学的効果の分布において、両薬剤群間に有意差が認められた (p=0.023)。一方、S-1108 群の消失率は 88.5%、CCL 群の消失率は 86.8% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

11. 分離菌別細菌学的効果 (Table 15)

1) 単独菌分離症例

CCL 群に *S. aureus* の存続症例が 5 例みられたため、単独菌分離症例における細菌学的効果の分布は S-1108 群で消失 35 例、菌交代 2 例、不変 1 例、CCL 群で消失 33 例、不変 7 例であり、両薬剤群間に有意差が認められた (p=0.039)。一方、消失率は S-1108 群で 92.1%、CCL 群では 82.5% であったが、有意差は認められなかった。

2) 複数菌分離症例

消失率は S-1108 群で 78.6%、CCL 群で 100.0% であったが、有意差は認められなかった。

12. 分離菌の消長 (Table 16)

分離菌全体の消失率は S-1108 群で 97.1%、CCL 群で 89.7% であり、S-1108 群の消失率は CCL 群に比して高かったが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、CCL 群にのみ *S. aureus* 5 株とグラム陰性桿菌 1 株の存続が認められたため、好気性菌全体の消失率は S-1108 群で 100.0%、CCL 群で 89.1% であり、S-1108 群の消失率は CCL 群に比して有意に高かった (p=0.028)。

13. 副作用 (Table 17)

副作用は S-1108 群に 2 例 (下痢 1 例、軟便 1 例) および CCL 群に 1 例 (心窩部痛) が認められたが、その発現頻度で両薬剤群間に有意差は認められなかった。なお、いずれの副作用も程度は軽度であり、試験薬剤を中止するには至らず、特に処置せずに治癒した。

14. 臨床検査値の異常変動 (Table 18)

異常変動の発現率は S-1108 群で 7.8%、CCL 群で 5.3% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、その種類は好酸球増多と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

S-1108 の浅在性化膿性疾患に対する至適臨床用量の用量設定試験の成績より 150 mg 1 日 3 回内服であ

Table 7. Final overall clinical evaluation

Drug group	Number of cases	Final overall clinical evaluation				Efficacy rate (%)		Statistical analysis		
		excellent	good	fair	poor	excellent	≥good	Wilcoxon rank sum test	exact probability	
									excellent	≥good
S-1108	95	44	42	6	3	46.3	90.5	NS z=0.780	NS	NS
Cefaclor	88	47	32	6	3	53.4	89.8	p=0.435	p=0.376	p≈1.000

Table 8. Overall safety

Drug group	Number of cases	Overall safety				Safety rate (%)		Statistical analysis		
		safe	almost safe	safety slightly doubted	not safe	safe	≥almost safe	Wilcoxon rank sum test	exact probability	
									safe	≥almost safe
S-1108	96	88	7	1	0	91.7	99.0	NS z=-0.319	NS	NS
Cefaclor	93	84	8	1	0	90.3	98.9	p=0.750	p=0.803	p≈1.000

Table 9. Overall utility

Drug group	Number of cases	Overall utility				Utility rate (%)		Statistical analysis		
		remarkably useful	useful	slightly useful	not useful	remarkably useful	≥useful	Wilcoxon rank sum test	exact probability	
									remarkably useful	≥useful
S-1108	95	41	44	7	3	43.2	89.5	NS z=0.581	NS	NS
Cefaclor	88	43	35	6	4	48.9	88.6	p=0.562	p=0.461	p≈1.000

Table 10. Final overall clinical evaluation classified by disease group

Disease group	Drug group	Number of cases	Final overall clinical evaluation				Efficacy rate (%)		Statistical analysis		
			excellent	good	fair	poor	excellent	≥good	Wilcoxon rank sum test	exact probability	
										excellent	≥good
II	S-1108	68	31	31	5	1	45.6	91.2	NS	NS	NS
	cefaclor	64	33	27	3	1	51.6	93.8	z=0.753 p=0.452	p=0.601	p=0.745
IV	S-1108	27	13	11	1	2	48.1	88.9	NS	NS	NS
	cefaclor	24	14	5	3	2	58.3	79.2	z=0.313 p=0.755	p=0.577	p=0.451

Table 11. Final overall clinical evaluation by organism

Organism	Drug group	Number of cases	Final overall clinical evaluation				Efficacy rate (%)		Statistical analysis				
			excellent	good	fair	poor	excellent	≥good	Wilcoxon rank sum test	exact probability			
										excellent	≥good		
Mono-microbial isolation	S. aureus	S-1108	22	13	8	1	0	59.1	95.5	NS z=-1.540 p=0.124	NS	NS	
		cefactor	27	11	11	4	1	40.7	81.5				p=0.256
	CNS	S-1108	8	4	4	0	0	4/8	8/8	NS z=0.222 p=0.824	NS	NS	
		cefactor	9	5	4	0	0	5/9	9/9				p=1.000
	others	S-1108	19	6	12	0	1	31.6	94.7	NS z=0.387 p=0.699	NS	NS	
		cefactor	13	6	5	1	1	46.2	84.6				p=0.473
	subtotal	S-1108	49	23	24	1	1	46.9	95.9	NS z=-0.686 p=0.493	NS	NS	
		cefactor	49	22	20	5	2	44.9	85.7				p=1.000
	Poly-microbial isolation	S. aureus CNS and other organism(s)	S-1108	4	3	0	0	1	3/4	3/4	-	-	-
			cefactor	0	0	0	0	0	-	-			
S. aureus and other organism(s)		S-1108	4	1	3	0	0	1/4	4/4	-	-	-	
		cefactor	5	4	1	0	0	4/5	5/5				
CNS and other organism(s)		S-1108	3	1	2	0	0	1/3	3/3	-	-	-	
		cefactor	5	3	2	0	0	3/5	5/5				
others		S-1108	6	3	3	0	0	3/6	6/6	-	-	-	
		cefactor	4	3	1	0	0	3/4	4/4				
subtotal		S-1108	17	8	8	0	1	47.1	94.1	NS z=1.424 p=0.155	NS	NS	
		cefactor	14	10	4	0	0	71.4	100.0				p=0.275
Total	S-1108	66	31	32	1	2	47.0	95.5	NS z=0.040 p=0.969	NS	NS		
	cefactor	63	32	24	5	2	50.8	88.9				p=0.726	p=0.200

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 12. Overall clinical evaluation classified by evaluation day

Evaluation day	Drug group	Number of cases	Overall clinical evaluation					Efficacy rate (%)			Statistical analysis				
			###	##	†	+	0	×	###	≥###	≥†	Wilcoxon rank sum test	exact probability		
													###	≥†	≥†
3	S-1108	77	5	19	29	18	5	1	6.5	31.2	68.8	NS z=0.772 p=0.440	NS	NS	NS
	cefactor	72	3	23	29	12	2	3	4.2	36.1	76.4				
5	S-1108	88	14	27	33	11	2	1	15.9	46.6	84.1	NS z=0.793 p=0.428	NS	NS	NS
	cefactor	86	17	29	27	9	2	2	19.8	53.5	84.9				
7	S-1108	95	40	34	13	5	3	0	42.1	77.9	91.6	NS z=0.901 p=0.368	NS	NS	NS
	cefactor	88	44	26	12	3	1	2	50.0	79.5	93.2				

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

Table 13. Clinical course of symptoms on each evaluation day

		1st visit		3rd day		5th day		7th day	
		S-1108	cefactor	S-1108	cefactor	S-1108	cefactor	S-1108	cefactor
Redness	③								
	3	48	37	4	3	1	3	1	3
	2	40	43	26	21	17	11	4	1
	1	6	8	39	40	50	47	42	34
	0	1		8	8	20	25	48	50
	Wilcoxon rank sum test	NS z=1.120 p=0.263	NS z=0.651 p=0.515	NS z=0.983 p=0.326	NS z=0.820 p=0.412				
Swelling	③								
	3	38	36	2	3		4		3
	2	46	37	22	15	12	5	5	2
	1	11	15	36	36	41	38	23	16
	0			17	18	35	39	67	67
	Wilcoxon rank sum test	NS z=0.316 p=0.752	NS z=0.701 p=0.483	NS z=0.762 p=0.446	NS z=0.757 p=0.449				
Spontaneous pain	③				1				
	3	20	17				1		
	2	40	30	7	9	2	5	2	3
	1	25	27	27	17	17	13	9	6
	0	10	14	43	45	69	67	84	79
	Wilcoxon rank sum test	NS z=1.193 p=0.233	NS z=0.458 p=0.647	NS z=-0.243 p=0.808	NS z=0.253 p=0.800				
Tenderness	③				2		1		1
	3	40	30	2	2	1	3	1	1
	2	43	46	21	10	11	7	5	4
	1	11	12	33	35	39	30	21	16
	0	1		21	23	37	45	68	66
	Wilcoxon rank sum test	NS z=0.955 p=0.340	NS z=1.087 p=0.277	NS z=1.107 p=0.268	NS z=0.449 p=0.653				
Induration	③								
	3	22	21	3	3	1	2	1	
	2	52	41	24	15	15	12	8	5
	1	16	21	32	35	45	41	36	33
	0	5	5	18	19	27	31	50	50
	Wilcoxon rank sum test	NS z=0.618 p=0.537	NS z=1.033 p=0.302	NS z=0.681 p=0.496	NS z=0.745 p=0.456				
Pus	③								
	3	17	14	1	1	1	2	1	2
	2	25	21	6	10	3	5	1	2
	1	26	26	26	19	21	15	10	3
	0	27	27	44	42	63	64	83	81
	Wilcoxon rank sum test	NS z=0.547 p=0.584	NS z=-0.179 p=0.858	NS z=0.244 p=0.807	NS z=0.942 p=0.346				

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

Table 14. Bacteriologic response

Drug group	Number of cases	Bacteriologic response				Eradication rate (%)	Statistical analysis	
		eradicated	decreased	replaced	unchanged		χ^2 test	exact probability eradicated
S-1108	52	46	1	4	1	88.5	* $\chi^2=9.491$ df=3 p=0.023	NS p=1.000
Cefaclor	53	46	0	0	7	86.8		

* p<0.05

Table 15. Bacteriologic response by organism

Organism	Drug group	Number of cases	Bacteriologic response				Eradication rate (%)	Statistical analysis			
			eradicated	decreased	replaced	unchanged		χ^2 test	exact probability eradicated		
Mono-microbial isolation	<i>S. aureus</i>	S-1108	19	18	0	1	0	94.7	NS $\chi^2=5.840$ df=2 p=0.054	NS p=0.191	
		cefaclor	22	17	0	0	5	77.3			
	CNS	S-1108	6	6	0	0	0	6/6	-	-	
		cefaclor	6	6	0	0	0	6/6			
	others	S-1108	13	11	0	1	1	84.6	NS $\chi^2=1.343$ df=2 p=0.511	NS p=1.000	
		cefaclor	12	10	0	0	2	83.3			
	subtotal	S-1108	38	35	0	2	1	92.1	* $\chi^2=6.512$ df=2 p=0.039	NS p=0.312	
		cefaclor	40	33	0	0	7	82.5			
	Poly-microbial isolation	<i>S. aureus</i> CNS and other organism (s)	S-1108	2	2	0	0	0	2/2	-	-
			cefaclor	0	0	0	0	0	-		
		<i>S. aureus</i> and other organism (s)	S-1108	4	4	0	0	0	4/4	-	-
			cefaclor	5	5	0	0	0	5/5		
CNS and other organism (s)		S-1108	2	1	0	1	0	1/2	-	-	
		cefaclor	5	5	0	0	0	5/5			
others		S-1108	6	4	1	1	0	4/6	-	-	
		cefaclor	3	3	0	0	0	3/3			
subtotal		S-1108	14	11	1	2	0	78.6	NS $\chi^2=3.134$ df=2 p=0.209	NS p=0.222	
		cefaclor	13	13	0	0	0	100.0			

CNS: coagulase-negative staphylococci

* p<0.05

Table 16. Bacteriologic response classified by isolated organism

Organism	Drug group	Number of strains	Bacteriologic response		Eradication rate (%)	Statistical analysis		
			eradicated	persisted				
Aerobes	<i>S. aureus</i>	S-1108	25	25	0	100.0	NS p=0.052	
		cefaclor	27	22	5	81.5		
	CNS	S-1108	10	10	0	100.0	-	
		cefaclor	11	11	0	100.0		
	GPB	<i>Streptococcus</i> spp.	S-1108	6	6	0	6/6	-
			cefaclor	8	8	0	8/8	
	other GPB	S-1108	3	3	0	3/3	-	
		cefaclor	5	5	0	5/5		
	subtotal	S-1108	44	44	0	100.0	NS p=0.059	
		cefaclor	51	46	5	90.2		
	GNR	S-1108	6	6	0	6/6	-	
		cefaclor	4	3	1	3/4		
subtotal	S-1108	50	50	0	100.0	*		
	cefaclor	55	49	6	89.1		p=0.028	
Anaerobes	S-1108	20	18	2	90.0	NS p=1.000		
	cefaclor	13	12	1	92.3			
Total	S-1108	70	68	2	97.1	NS p=0.094		
	cefaclor	68	61	7	89.7			

CNS: coagulase-negative staphylococci, GPB: gram-positive bacteria, GNR: gram-negative rods

* p<0.05

Table 17. Side effects

Drug group	Total No. of cases evaluated	No. of cases with side effects	Incidence of side effects	Patients with side effects					
				Symptoms	severity	occurrence on day	relation to test drug	administration	follow-up
S-1108	96	2	2.1% [#]	Diarrhea	mild	2	probable	continued	cured
				loose stools	mild	4	possible	continued	cured
Cefaclor	93	1	1.1% [#]	Epigastric pain	mild	1	probable	continued	cured

[#]incidence of abnormal laboratory findings: NS (exact probability p=0.746)

Reaction to test drug: * possible, ** probable

ると考えられた³⁾ので、今回、対照薬と二重盲検群間比較試験を行うことにより、S-1108の有用性を客観的に評価することとした。対照薬は用量設定試験³⁾と同様にCCLとし、その投与量は常用量の250mg 1日3回とした。

皮膚感染症のもっとも重要な原因菌は *S. aureus* で

ある。*S. aureus*の抗菌薬耐性は1980年頃より増加しはじめた。現在、皮膚科領域におけるMRSAの頻度は病院差、地域差はあるが、大体20~40%と考えられている⁵⁾。しかし、今回の試験で投与開始時に分離され、MICを測定した *S. aureus* 58株のうちMRSAは13.8%で低い頻度であった。このことは薬剤の効

Table 18. Abnormal laboratory findings

Drug	S-1108	Cefaclor
Total No. of cases evaluated	77	76
No. of cases with abnormal laboratory findings	6	4
Incidence of abnormal laboratory findings	7.8% [#]	5.3% [#]
Parameters [before→after]	Eosinophil ↑ [*] [7.4 (340) →10.7% (674/mm ³)]	Neutrophil ↓ [*] [49 (2,695) →21% (525/mm ³)]
	Eosinophil ↑ [*] Monocyte ↑ [*] [11 (649) →20% (1,260/mm ³)] [7 (413) →14% (819/mm ³)]	Eosinophil ↑ [*] [6 (480) →14% (532/mm ³)]
	GOT ↑ [*] [30→41IU/l]	GOT ↑ [*] GPT ↑ [*] [26→76IU/l] [31→92IU/l]
	GPT ↑ [*] [22→95IU/l]	Total bilirubin ↑ [*] [1.0→1.7mg/dl]
	GOT ↑ [*] [30→62IU/l] [57→109IU/l]	
	GOT ↑ [*] GPT ↑ [*] LDH ↑ ^{**} [26→50IU/l] [32→77IU/l] [297→716IU/l]	

[#] incidence of abnormal laboratory findings: NS (exact probability $p=0.746$)

Reaction to test drug: * possible, ** probable

果をみるのに都合のよいことである。S-1108の体内活性体であるS-1006もCCLもMRSAに対する抗菌力は持たない(第40回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムS-1108)からである。

Cefdinir (CFDN) とCCLの比較試験の成績⁶⁾では、II群とIV群をあわせた有効率はCFDN群96.0%、CCL群80.8%である。Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) とCCLの比較試験でのII群とIV群をあわせた有効率はCDTR-PI群97.3%、CCL群90.3%となっている⁷⁾。試験によりばらつきはでる。

今回の試験ではCCL群の有効率は89.8%で対照薬として妥当な成績である。S-1108群の有効率は90.5%でCCL群と有意差はなく同等の効果を有することが示された。

今回の試験ではあらかじめ、両薬剤の薬効比較のための全般改善度の重点評価日として投与開始5日後を設定した。用量設定試験³⁾の成績より、3日後ではまだ改善途中であり、5日後には薬効がほぼ明瞭になっており、薬効の評価日としては5日後が適していると考えたためである。過去に実施された比較試験の成

績^{6,7)}においても同様の傾向を示している。

5日後の全般改善度の改善率はS-1108群84.1%、CCL群84.9%であり、両薬剤群間に有意差はなかった。また、症状別に比較検討した結果でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

概括安全度、有用性においても両薬剤群間に有意差がないことがわかった。

疾患群別にみると、第II群、第IV群ともに両薬剤の有効率には有意差はなかった。

分離菌別最終全般改善度をみると、*S. aureus*単分離症例の有効率は有意ではないが、S-1108群95.5%、CCL群81.5%となっている。また、*S. aureus*に対する除菌効果をみるとS-1108群で25株すべてが消失しているのに対し、CCL群では27株中5株が存続しており、有意差とはいえないが $p=0.052$ で傾向差といえる。これらは用量設定試験³⁾にみられた傾向と同じであり、S-1108の特徴といえるかも知れない。

*S. aureus*の除菌率に差があることより、菌分離症例全体に対する細菌学的効果においてS-1108群が有

意に優れた成績となっている。なお、単独菌分離症例では S-1108 群が有意に優れているのに対し、複数菌分離症例では CCL 群が数字の上では良いが有意ではない。

副作用では S-1108 群に軟便、下痢が 2 例にみられている。S-1006 の抗菌力の強さが影響しているかもしれない。いずれも内服継続可能な程度であり問題は少ない。CCL 群には心窩部痛 1 例であるがこれも内服継続可能な程度である。両薬剤間に副作用の差はほとんどないと考えてよい。

臨床検査値の異常は、発現率に有意差はなく、その項目も類似したものであったが、GOT, GPT, LDH の異常変動が S-1108 群でやや大きく、その頻度もやや高いように見える。

S-1108 の用量設定試験で報告³⁾したように、*S. aureus* に対する MIC, 血中濃度, 皮膚内移行率の基礎的データからすると、*S. aureus* に対する MIC を越える皮膚内濃度は、S-1108 150 mg 内服時にも、CCL 250 mg 内服時にも得られない。しかし、*S. aureus* による皮膚感染症は MIC 以下の薬剤濃度でも軽快し得ることは実験的にも示されている⁸⁾。

今回の試験成績も基礎的データから予想されるより S-1108, CCL 両薬剤ともに優れた成績となった。

以上、S-1108 150 mg 1日3回内服と CCL 250 mg 1日3回内服は皮膚感染症の治療において、同等

の臨床効果, 安全性, 有用性を持つと考えられた。また、S-1108 は *S. aureus* 感染症の治療に特に有用性を発揮すると考えられた。

文 献

- 1) Neu H C, Gu J-W, Fang W, Chin N-X: In vitro activity and susceptibility to hydrolysis of S-1006. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 1336~1341, 1992
- 2) Arata J: Skin penetration of S-1108 and its clinical use in dermatology. Abstract of 18th ICC 1993. Stockholm.
- 3) 荒田次郎, 他 (9 施設): 浅在性化膿性疾患に対する S-1108 の臨床用量設定試験成績。 *Chemotherapy* 42: 311~325, 1994
- 4) 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。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 5) 下江敏生, 荒田次郎: 皮膚科領域の MRSA 感染症。 *日本臨床* 50: 1133~1137, 1992
- 6) 荒田次郎, 他 (25 施設): 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-7): 1016~1042, 1989
- 7) 荒田次郎, 他 (27 施設): 浅在性化膿性疾患に対する cefditoren pivoxil と cefaclor との二重盲検比較試験成績。 *Chemotherapy* 41: 57~77, 1993
- 8) Ikeda M, Arata J, Kashiwa N: Antibiotic effects on bacterial counts in skin lesions of experimental staphylococcal skin infections in the hamsters. *J Dermatol* 11: 67~72, 1984

A double-blind comparative study of S-1108 and cefaclor in skin
and skin structure infections

Jiro Arata^{1,2,5)}, Hisanori Akiyama and Yoshiko Abe

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

Yasumasa Ishibashi²⁾, Kazuhiko Takehara, Tetsuya Tsuchida,

Ken Iozumi, Akihiko Asahina and Takahiro Watanabe
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Hisashi Takahashi, Shinichi Watanabe²⁾, Masato Kashima
and Hiroyuki Okada

Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

Takanori Tomizawa, Kouji Yamada and Yoshihiro Watanabe

Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

Shotaro Harada²⁾, Hiroshi Nakanishi, Masanori Abe
and Mayumi Komine

Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

Michihito Niimura, Shunichi Sawada and Hiroyasu Tanaka

Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine

Takashi Ishida, Yoshikata Inaba and Masaaki Arai

Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

Hirokazu Yasuno and Ryoji Okuda

Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Sadao Imamura, Kiichiro Danno and Hiroyuki Okamoto

Department of Dermatology, Kyoto University, School of Medicine

Yoshiki Miyachi, Mayumi Fujita and Sayoko Ohno

Department of Dermatology, Tenri Yorozu Hospital

Jinro Koumura, Kenichi Toda and Setsuko Kondo

Department of Dermatology, Kitano Hospital

Yasuo Asada²⁾, Toshiaki Higashida and Taiki Isei

Department of Dermatology, Kansai Medical University

Hitoki Iba

Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital

Rie Masuda

Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

Hiroshi Nagao

Department of Dermatology, Okayama Red Cross Hospital

Haruko Katayama

Department of Dermatology, Okayama Saiseikai Hospital

Noriko Hirano

Department of Dermatology, Okayama Rosai Hospital

Kaoru Miyoshi

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Takashi Nakakita

Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

Nozomi Nohara and Youichiro Toi

Department of Dermatology, Chugoku Chuo Hospital

Osamu Akagi

Department of Dermatology, Hiroshima City Hospital

Shoso Yamamoto and Koji Nakamura

Department of Dermatology, Hiroshima University School of Medicine

Kazuhiro Kataoka

Department of Dermatology, Hiroshima Prefectural Hospital

Munehisa Yamura

Department of Dermatology, Hiroshima General Hospital of west Japan Railway Company

Seiji Arase and Takanori Shikiji

Department of Dermatology, School of Medicine, The University of Tokushima

Hajime Kodama and Yasuo Yamamoto

Department of Dermatology, Kochi Medical School

Yoshiaki Hori²⁾, Tetsuya Koga and Atsushi Iriki

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Atsumichi Urabe

Department of Dermatology, Kitakyushu City Center

Emiko Sato

Department of Dermatology, Kyushu Chuo Hospital

Masaaki Takeishi and Keiko Hidaka

Department of Dermatology, Fukuoka Red Cross Hospital

Hikotaro Yoshida and Masao Yamada

Department of Dermatology, Nagasaki University, School of Medicine

Masaki Ohno

Department of Dermatology, Isahaya Insurance General Hospital

Fumio Murayama

Department of Dermatology, Sasebo City Hospital

Fumi Toriyama and Kazuhiro Shimizu

Department of Dermatology, Nagasaki Central National Hospital

Masaaki Tashiro, Mitsuru Setoyama and Masakimi Kawahira

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Mitsuyoshi Nakashima³⁾

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Intetsu Kobayashi⁴⁾

Chemotherapy Division, Mitsubishi-Yuka Bio Clinical Laboratories

¹⁾Chief investigator, ²⁾Evaluation committee member, ³⁾Controller

⁴⁾Bacteriological investigator, ⁵⁾Author

We performed a multicenter, double-placebo, double-blind trial to compare the efficacy and safety of S-1108 with those of cefaclor (CCL). Patients with hair structure infections (furuncle, furunculosis and carbuncle) and diffuse deep-seated skin infections (erysipelas, lymphangitis and cellulitis) were randomly assigned to receive two 75mg tablets of S-1108 and one CCL placebo capsule, or two placebo tablets of S-1108 and one 250 mg CCL capsule, three times a day after meals for 7 days. The overall efficacy rates were 90.5% for the S-1108 group (95 patients) and 89.8% for CCL the group (88 patients). The overall safety rates were 91.7% for the S-1108 group (96 patients) and 90.3% for the CCL group (93 patients). The bacteriologic response rates were 88.5% for the S-1108 group (52 patients) and 86.8% for the CCL group (53 patients). All of twenty-five *Staphylococcus aureus* strains were eradicated in the S-1108 group. Five of twenty-seven *S. aureus* strains persisted in the CCL group. Two patients in the S-1108 group complained of diarrhea or loose stools. One patient in the CCL group had epigastric pain. All these symptoms were minor. Abnormal laboratory findings were seen in 7.8% in the S-1108 group and in 5.3% in the CCL group. All were minor. The differences were not statistically significant. We could conclude that S-1108 at the dosage of 150 mg t.i.d. is as effective, safe and useful as CCL at the dosage of 250 mg t.i.d. in the treatment of skin and skin structure infections.