細菌性肺炎に対するSY 5555とcefotiam hexetilの薬効比較試験成績

斎藤　厚[1)2)]・普久原　浩・稲留　潤
伊良部勇栄・下地　克佳
琉球大学医学部第一内科および関連施設*

齋藤　玲[2)]・富澤磨須美
北海道大学医療技術短期大学部および関連施設

平賀　洋明・大道　光秀・関根球一郎・高畠　博嗣
伊藤　進・菊地　弘毅・山本　朝子
札幌鉄道病院呼吸器科および関連施設

三浦　傅・黒川　博一・本間　光信
三浦　進一・小野寺晃彦
秋田大学医学部第二内科および関連施設

小西　一樹・田村　昌士・武内　健一
岩手医科大学第三内科および関連施設

渡辺　彰・貫和　敏博・松田　堯
荒井　秀夫・新妻　一直
東北大学加齢医学研究所内科および関連施設

丹野　恭夫・白土　邦夫・坂本　正寛
東北大学医学部第一内科および関連施設

勝　正孝・大石　明・柴田　勝
国立霞ヶ浦病院内科

宇塚良夫
帝京大学医学部附属市原病院第三内科

島田　馨[2)]・岡　慎一・佐野　靖之
宮本　康文・荒井　康男
東京大学医科学研究所感染症研究部および関連施設

柴　孝也・吉田　正樹・酒井　紀
東京慈恵会医科大学第二内科

谷本　普一・小原　一夫・岡村　哲夫
東京慈恵会医科大学第四内科

齋藤　篤[2)]
東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

中田紘一郎・成井浩司
虎の門病院呼吸器科

小山　優
東京共済病院内科

* 沖縄県中頭郡西原町字上原207

小林宏行[2)]・河合　伸
杏林大学医学部第一内科

工藤宏一郎・杉山温人
国立国際医療センター呼吸器科

宍戸春美・永井英明
国立療養所東京病院呼吸器科

入交昭一郎・松岡康夫・大木英二
川崎市立川崎病院内科

嶋田甚五郎・堀　誠治
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

東　威・百瀬滋紀・坂田師通
聖マリアンナ医科大学東横病院内科

染谷一彦・高橋　悟・長山義明
聖マリアンナ医科大学第三内科

関田恒二郎・高橋正光・並木雅彦・石坂彰敏
川崎市立井田病院内科

松本文夫・今井健郎
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

小田切繁樹・高橋　宏
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

渡辺古志郎・国頭英夫
横浜市立市民病院呼吸器科

和田光一・荒川正昭・星野重幸
塚田弘樹・岩田文英
新潟大学医学部第二内科および関連施設

青木信樹
信楽園病院内科

鈴木康稔・関根　理
水原郷病院内科

佐藤篤彦・千田金吾・早川啓史・妹川史朗
八木　健・菅沼秀基・谷口正実・岩田政敏
井田雅章・北　倫子・中野　豊・志知　泉
森田純仁・川勝純夫・安田和雅・秋山仁一郎
浜松医科大学第二内科および関連施設

滝沢茂夫・中村美加栄
聖隷三方原病院呼吸器内科

下方　薫・一山　智・小倉　幸夫・宮地　卓也
酒井　秀造・南　博信・山本　雅史・高木　英志
百合草直子・村手　孝直・大野　城二・今泉　和良
戸谷　康信・川津　秀隆・宮地　晴代
名古屋大学医学部第一内科および関連施設

武内　俊彦・山田　保夫・山本　和英・宇佐美郁治
名古屋市立大学医学部第一内科および関連施設

山本　俊幸・鈴木　幹三・松浦　徹
名古屋市厚生院内科

安永幸二郎・米津　精文・山中　吉隆
関西医科大学第一内科

三木文雄[2)]
多根病院内科

成田　亘啓・澤木　政好・三笠　桂一
奈良県立医科大学第二内科

副島　林造[2)]・二木　芳人・沖本　二郎
川崎医科大学呼吸器内科

松島敏春・木村　丹
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

山木戸道郎・稲水　惇・宮澤　輝臣
桑原　正雄・有田　健一・大道　和宏
広島大学医学部第二内科および関連施設

佐々木孝夫・松本　行雄・杉本　勇二
鳥取大学医学部第三内科

上田暢男・北出公洋
愛媛県立中央病院呼吸器内科

吉田　稔・中西　眞之・豊島　秀夫
福岡大学第二内科

大泉耕太郎・矢野　敬文・田中二三郎・光武　良幸
川原　正士・川口　信三・最所　正純・重松　浩成
久留米大学医学部第一内科および関連施設

石橋　凡雄・高本　正祇・加治木　章・池田　昭仁
国立療養所大牟田病院内科

山田　穂積・加藤　収・黒木　茂高・山口　雅也
佐賀医科大学内科

原　耕平[2)]・河野　茂・古賀　宏延・朝野　和典
賀来　満夫・渡辺　講一・道津　安正・増本　英男
井上　祐一・大坪　孝和・藤井　毅・川村　純生
長崎大学医学部第二内科および関連施設

松本　慶蔵[2]・秋山盛登司・岩垣　明隆[#]
大石　和徳・隆杉　正和
長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設
[#]現：大阪医科大学第一内科

那須　勝・後藤陽一郎・山崎　透・永井　寛之
後藤　純・北川　和生・長岡　博志
大分医科大学第二内科および関連施設

安藤　正幸・菅　守隆・山崎　寿人・福田　安嗣
徳永　勝正・中川　義久・島津　和泰・村中　裕之
田宮　二郎・坂田　哲宣・郷　佳克・西浦由里子
熊本大学医学部第一内科および関連施設

志摩　清・岳中耐夫
熊本市民病院呼吸器科

中島光好[3]
浜松医科大学薬理学

山口　恵三[#4]・平潟　洋一[#]・樫谷　総子[##]
[#]東邦大学医学部微生物学教室
[##]東邦大学医学部大森病院中央検査部1部

[1]執筆者，[2]小委員会委員，
[3]コントローラー，[4]集中細菌検査担当者

(平成5年12月10日受付・平成6年1月28日受理)

新規経口用ペネム系抗菌薬SY 5555の細菌性肺炎に対する有効性，安全性および有用性を検討する目的で，cefotiam hexetil (CTM-HE) を対照薬として多施設二重盲検群間比較試験を行った。SY 5555は1回300 mg (SY 5555群) を，CTM-HEは1回200 mg (CTM-HE群) を，それぞれ1日3回，原則として14日間経口投与し，以下の成績を得た。

1) 臨床効果: 有効率はSY 5555群90.2% (83/92)，CTM-HE群85.1% (86/101) であり，SY 5555はCTM-HEと比較し，統計学的に同等の成績を示した。

2) 細菌学的効果: 細菌の消失率はSY 5555群77.4% (24/31)，CTM-HE群89.2% (33/37) であったが，両者に有意差はみられなかった。

3) 副作用: 発現率はSY 5555群7.2% (8/111)，CTM-HE群6.3% (7/111) の頻度でみられた。両群ともに消化器症状が主なものであったが，重篤なものはなかった。

4) 臨床検査値異常: 発現率はSY 5555群19.6% (21/107)，CTM-HE群16.8% (18/107) であった。両群とも好酸球増多と肝機能異常が主であり，その程度はほとんどが軽度であった。

5) 有用性: 有用率はSY 5555群88.3% (83/94)，CTM-HE群81.4% (83/102) であり，両者に有意差はみられなかった。

以上の成績から，SY 5555はCTM-HEと比較して同等の臨床効果を示し，安全性にも特に問題はなかったことから，細菌性肺炎に対して有用性の高い抗菌薬であると考えられる。

Key words: SY 5555, cefotiam hexetil, 細菌性肺炎，二重盲検比較試験

SY 5555は山之内製薬㈱とサントリー㈱とにより共同開発された新しい経口ペネム系抗菌薬である。本薬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。特に，腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては，既存の経口薬と比較し，きわめて優れた抗菌活性を示す。また，各種β-lactamaseに対して安定であり，β-lactamase産生株にも強い抗菌活性を示すことが報告されている[1,2]。

本薬剤についてはすでに多くの基礎的ならびに臨床的検討が行われており，その成績は第41回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムにおいて報告され[3]，臨床的な有用性が示されている。すなわち，内科領域で検討された呼吸器感染症369例における有効率は77.5%であり，そのうち肺炎71例での有効率は81.7%であった。肺炎は1日投与量として600 mg分3あるいは900 mg分3を中心に検討が行われ，その有効率は600 mg分3で87.2%，900 mg分3で76.9%であり，1日600 mg以上の投与で肺炎に対して高い有効性が得られることが示唆された。一方，細菌性肺炎を対象として行った用量設定試験では細菌性肺炎に対して1日900 mg投与が妥当と判断された[4]。

これらの成績をもとに今回我々は細菌性肺炎に対する本薬剤の有効性，安全性および有用性を客観的に評価する目的で，本薬剤1日900 mg投与群とCTM-HE 1日600 mg投与群との多施設二重盲検比較試験を実施した。

以下にその成績を報告する。

I. 対象および試験方法

1. 対象患者

1992年7月から1993年6月の間に全国51施設およびその関連施設を受診した細菌性肺炎患者を対象とした。年齢は原則として16歳以上とし，性別，入院・外来の別は問わなかった。また，感染症としての症状，所見が明確であり，感染症の重症度が軽症ないし中等症の患者を対象とした。ただし，次のいずれかに該当する患者は対象から除外することとした。

1) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し，試験薬剤の薬効評価の判定が困難なもの

2) 重症感染症などで経口薬による治療が不適当と判断されるもの

3) 重篤な心，肝または腎機能障害を有するもの

4) 妊婦，授乳婦および妊娠している可能性のあるもの

5) 治験薬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

6) 本治験前にSY 5555，CTM-HEまたはCTMが投与されていたもの

7) β-ラクタム系抗菌薬にアレルギーの既往のあるもの

8) 治験薬に類似のペネム系抗菌薬を前治療薬として使用していたもの

9) 治験薬に非感性の菌種による感染症で効果が期待しがたいもの

10) フロセミドなどの利尿薬の使用を必要とするもの

11) 高齢のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか，あるいは有することが予測されるもの

12) その他，治験担当医が不適当と判断したもの

2. 試験薬剤および投与方法

被験薬剤としてSY 5555 150 mgを含有するフィルムコーティング錠を，また対照薬剤としてCTM-HE 100 mgを含有するフィルムコーティング錠を用いた。両薬剤は形状が異なることから，それぞれ外観上識別不能なプラセボ錠を作製し，SY 5555群はSY 5555実薬錠2錠とCTM-HEプラセボ錠2錠を，CTM-HE群はCTM-HE実薬錠2錠とSY 5555プラセボ錠2錠を1包とするダブルダミー法により薬剤の識別不能性を保持した。CTM-HEおよびそのプラセボ錠は武田薬品工業株式会社より提供を受けた。各薬剤群は3包を1日分として14日分，計42包を1症例分とし，アルミ包装のうえ「SY 5555 (R-DBT) ○組○番」と表示した白箱に収め，厳封した。担当医は患者の受付順に薬剤収納箱記載の番号順に投与することとした。

用法・用量は1回1包を1日3回毎食後経口投与とし，投与期間は14日間連続投与を原則としたが，担当医が治癒のため投与不要と判断した場合は中止してよいこととした。ただし，この場合もこの時点で投与開始14日後に実施すべき所定の観察と検査を実施することとし，中止の理由，所見および中止後の経過についても記録することとした。また，重篤な副作用，臨床検査値異常の出現，症状・所見の増悪および除外すべき条件が投与開始後判明した場合，担当医の判断で投与を中止してよいこととした。

なお，投与に先立ち治験の目的および方法，予期される効果および危険性などについて十分説明し，本人または家族の同意を文書あるいは口頭で得た。

3. 薬剤の割付けおよび含量試験

4症例分を1組として，コントローラーにより無作為に割付けがなされた。割付けたキーコードは試験終了後，開鍵までコントローラーが密封保管し公平性を保持した。

なお，割付け後にコントローラーが無作為に抽出した薬剤についての含量試験を金沢大学薬学部製剤学教

室（辻　彰教授）において行い，いずれの試験薬剤とも規格に適合したものであることが確認された。

4. 併用薬剤

試験薬剤投与中に他の抗菌薬（エリスロマイシン少量投与等も含む），副腎皮質ステロイド剤，γ-グロブリン製剤，コロニー刺激因子（G-CSF，M-CSF）製剤は併用しないこととした。ただし，副腎皮質ステロイド薬は治験薬剤投与1週間以上前より使用し，症状に変化のない症例については，治験期間中に用法・用量を変更しない場合にかぎり併用可とした。また，消炎剤，解熱鎮痛剤の新たな併用は原則として禁止したが，治療上やむを得ず使用した場合には必ず，薬剤名，投与量等を調査表に記録することとした。

5. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 自覚症状，他覚所見

観察，測定の項目および基準は下記の通りとし，原則として毎日行うこととしたが，少なくとも投与前，投与開始3日後，7日後および14日後には実施することとした。

(1) 体温: 原則として1日4回測定（実測値）する。ただし，解熱すれば1日2回測定でもかまわない。

(2) 咳嗽: ＃（睡眠が障害される程度），＋，－の3段階

(3) 喀痰量: ＃＃＃（100 ml 以上/日），＃＃（50～100 ml 未満/日），＃（10～50 ml 未満/日），＋（10 ml 未満/日），－（喀痰なし）の5段階。なお，可能であれば，ml/日で記載する。

(4) 喀痰性状: 膿性（P），粘膿性（PM），粘性（M）の3段階

(5) 呼吸困難: ＃（起坐呼吸程度），＋，－の3段階

(6) 胸痛: ＋，－の2段階

(7) 胸部ラ音: ＃，＋，－の3段階

その他の症状については＃，＋，－の3段階で評価することとした。

2) 臨床検査

項目および実施時期をTable 1に示した。薬剤投与後に異常変動が認められた場合，正常値に復するまで可能な限り追跡調査することとし，試験薬剤との因果関係を判定した。なお，異常変動の判定は本学会副作用判定基準検討委員会報告[5]を参考にして行った。

3) 細菌学的検査

投与前，投与開始3日後，7日後および14日後（または投与中止，終了時）に各施設の方法により病巣からの細菌の分離・同定を行い，起炎菌と交代菌の把握に努めた。起炎菌または交代菌と推定される菌については各施設の判断で，それらの菌種の再同定およびSY 5555とcefotiam（CTM）に対するMIC測定（日本化学療法学会標準法[6]により10^6 CFU/ml）を東邦大学医学部付属大森病院中央検査部1部で集中的に行った。

4) 随伴症状

随伴症状が発現した場合は原則として症状が消失するまで追跡調査し，その内容，程度，発現日，消失日，治験薬剤投与の継続状況および対症療法について調査表に記入した。治験薬剤との因果関係については治験実施責任医師を含む複数医師により，各施設において十分検討のうえ判定した。

6. 判　定

感染症としての重症度については，病歴，臨床症状，胸部レ線像，臨床検査成績などにもとづき，重症，中等症，軽症の3段階で判定した。臨床効果は自覚症状，他覚所見，胸部レ線像，臨床検査成績などの推移にもとづき，著効，有効，やや有効あるいは無効の4段階および判定不能として判定した。細菌学的効果は起炎菌の消失の有無，新たな起炎菌の出現の有無などにもとづき，消失（陰性化），減少または部分消失，不変あるいは菌交代の4段階および不明として判定した。安全性は副作用，臨床検査値異常変動より，安全である，ほぼ安全である，やや問題があるあるいは問題があるの4段階および判定不能として判定した。有用性は臨床効果と安全性を勘案して，きわめて有用，有用，やや有用あるいは有用でないの4段階および判定不能として判定した（Table 2）。

7. 開鍵およびデータの解析

本試験終了後，小委員会にて全症例の調査表の記載ミス，記載もれを調べると共に判定の統一化を行った。治験担当医師が調査表を訂正し，症例一覧表に記載されている内容の再確認を行った後，コントローラーにより開鍵が行われた。臨床効果についての同等性の検証を行うにあたり，薬剤間の有効率（有効以上）の差の90%信頼区間の下限が－10%以上であった場合「同等」と表現した。安全性についてはMann-WhitneyのU検定を用い，臨床効果の有効率，有用性の有用率，細菌学的効果の消失率，副作用の発現率，臨床検査値異常変動の発現率についてはχ^2検定を用いて両群間の比較を行った。背景因子の比較については，データの性質や尺度に応じて，Mann-WhitneyのU検定，χ^2検定，Fisherの直接確率計算法あるいはt検定等を用いて解析を行った。

Table 1. Schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest roentgenography		○	○	○	○
Sputum culture		○	○	○	○
Serum electrolyte		○		○	○
Coombs test (direct or indirect)		(○)			(○)
ESR (1 h value)		○	(○)	○	○
CRP		○	○	○	○
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)		○			○
Chlamydial antibody		○			○
Cold hemagglutination		○			○
Blood analysis	RBC	○		○	○
	Hb	○		○	○
	Ht	○		○	○
	WBC	○	○	○	○
	Differential WBC count	○	○	○	○
	Platelets	○		○	○
	Prothrombin time test	(○)		(○)	(○)
Liver function test	S-GOT	○		○	○
	S-GPT	○		○	○
	AL-P	○		○	○
	Bilirubin (direct, total)	○		○	○
	LDH	○		○	○
	γ-GTP	○		○	○
Renal function test	BUN	○		○	○
	S-creatinine	○		○	○
Urinalysis	Protein·Suger·Urobilinogen	○		○	○
	Sedimentation	(○)		(○)	(○)

○ : indispensable
(○): should be performed as often as possible

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Side effects and abnormal laboratory findings	Clinical efficacy				
	excellent	good	fair	poor	unknown
None	卄	+	±	−	?
Mild	+	+	±	−	?
Moderate	±	±	−	−	−
Severe	−	−	−	−	−

卄: very useful, +: useful, ±slightly useful, −: useless, ?: unknown

II. 試 験 成 績

1. 症例の内訳

Table 3に示したとおり，総投与症例はSY 5555群118例，CTM-HE群117例の計235例であった。このうち，Table 4に示した理由により解析から除外された42例を除き，SY 5555群92例，CTM-HE群101例の計193例を臨床効果の解析対象例とした。副作用の解析対象例は日本国籍を有していない1例，前治療薬にCTM-HEを使用した1例，基礎疾患が重篤であった4例，投与開始時より抗菌薬を使用した1例，初回以降来院しなかった1例および投与回数不足（副作用発現なし）の5例の計13例を除き，SY 5555群，CTM-HE群とも111例の計222例であった。臨床検査値異常の解析対象例は規定の時期に臨床検査が実施できたSY 5555群，CTM-HE群とも107例の計214例であった。

有用性の解析対象例は臨床効果解析対象例に副作用による中止例を加えたSY 5555群94例，CTM-HE

Table 3. Case distribution

Total number of patients: SY 5555 118, CTM-HE 117, Total 235

	Number of patients excluded			Number of patients evaluated		
	SY 5555	CTM-HE	Total	SY 5555	CTM-HE	Total
Clinical efficacy	26	16	42	92	101	193
Side effects	7	6	13	111	111	222
Abnormal laboratory findings	11	10	21	107	107	214
Safety	7	6	13	111	111	222
Usefulness	24	15	39	94	102	196

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Reasons	SY 5555	CTM-HE
(1) Ineligible disease	14	5
Mycoplasma pneumonia	7	2
Chronic bronchitis	2	
Infected bronchiectasis	2	1
Infected pulmonary emphysema		1
Secondary infection of old pulmonary tuberculosis	1	
Pulmonary tuberculosis	2	
Acute bronchitis		1
(2) Unclear shadow on chest X-ray	2	1
(3) Infection due to *P. aeruginosa*	1	1
(4) Foreigner		1
(5) Pre-treatment with SY5555 or CTM-HE	1	
(6) Severe underlying disease	2	2
(7) No visitation after first consultation		1
(8) Short duration of medication	5	3
(9) Lack of observation		2
(10) Impossible to evaluate the efficacy on chest X-ray	1	
Total	26	16

CTM-HE: cefotiam hexetil

群102例の計196例であった。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例(193例)の患者背景について2群間の比較を行った。その結果をTables 5~9に示した。

年齢については,SY 5555群の平均年齢は62.0歳,CTM-HE群は55.7歳であり,SY 5555群に高齢者が多く,有意な偏りが認められた(P=0.008)。また,CTM-HE群に途中中止例(治癒のための終了を含む)が多く,投与期間について有意な偏りが認められた(P=0.021)。さらに,CTM-HE群に胸痛を有する例が多く,有意な偏りが認められた(P=0.045)。

性別,体重,重症度,基礎疾患・合併症の有無,投与前化学療法の有無,併用薬の有無(Table 5),胸痛を除く投与前の症状・所見(Table 6),投与前の肺炎スコア(Table 7),起炎菌の分布(Table 8)およびその薬剤感受性分布(Table 9)については2群間に有意な偏りは認められなかった。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果をTable 10に示した。著効と有効をあわせた有効率はSY 5555群90.2%(83/92),CTM-HE群85.1%(86/101)であり,2群間に有意差は認められなかった。同等性の検証では,両薬剤群の有効率の差の90%信頼区間の下限が−10%以上であったことから,本薬剤は対照薬剤と同等であることが示さ

Table 5. Background data of patients

Item		SY 5555	CTM-HE	Statistical analysis
Sex	male	50	51	NS
	female	42	50	
Age (year)	≦19		1	P=0.008[1)]
	20~29	4	11	
	30~39	6	7	
	40~49	5	16	
	50~59	13	16	
	60~69	37	28	
	70~79	21	17	
	80≦	6	5	
Body weight (kg)	~49	32	32	NS
	50~59	31	32	
	60~69	17	12	
	70~79	2	5	
	80~		1	
	Unknown	10	19	
Severity	Mild	45	54	NS
	Moderate	46	46	
	Severe	1	1	
Underlying disease and/or complication	No	41	56	NS
	Yes	51	45	
Pretreatment with antibiotics	No	75	91	NS
	Yes	9	4	
	Unknown	8	6	
Concomitant drug	No	36	37	NS
	Yes	56	64	
Duration of test drug administration (day)	~6	10	11	P=0.021[2)]
	7~13	25	47	
	14	57	43	

NS: not significant
[1)]t-test [2)]U-test
CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 6. Background data of patients (primary symptoms and laboratory findings)

Item		SY 5555	CTM-HE	Statistical analysis
Body temp (℃)	<37	19	22	NS
	37≦~<38	41	33	
	38≦~<39	24	32	
	39≦	6	13	
	Unknown	2	1	
Cough	−	3	1	NS
	+	57	67	
	++	32	33	
Volume of sputum	−	7	6	NS
	+	35	48	
	++	40	39	
	+++	9	6	
	++++	1	2	
Property of sputum	−	7	6	NS
	M	7	8	
	PM	39	50	
	P	39	36	
	Unknown		1	
Dyspnea	−	70	73	NS
	+	20	22	
	++	2	6	
Chest pain	−	69	63	P=0.045[1]
	+	22	38	
	Unknown	1		
Rales	−	35	44	NS
	+	48	48	
	++	8	8	
	Unknown	1	1	
WBC (/mm³)	< 8,000	35	32	NS
	8,000≦~<12,000	42	36	
	12,000≦~<20,000	13	30	
	20,000≦	2	2	
	Unknown		1	
ESR (mm/h)	<20	8	7	NS
	20≦~<40	17	19	
	40≦~<60	15	21	
	60≦	36	36	
	Unknown	16	18	
CRP (mg/dl)	< 2.0	13	12	NS
	2.0≦~< 7.0	31	28	
	7.0≦~<12.0	17	27	
	12.0≦	29	33	
	Unknown	2	1	

NS: not significant
[1] U-test
CTM-HE: cefotiam hexetil

れた。

2) 重症度別臨床効果

重症度別にみた臨床効果をTable 11に示した。軽症例の有効率はSY 5555群93.3%（42/45），CTM-HE群85.2%（46/54）であった。中等症例の有効率はSY 5555群87.0%（40/46），CTM-HE群84.8%（39/46）であった。

Table 7. Distribution of initial chest X-ray findings

Score	SY 5555	CTM-HE	Statistical analysis
0			
1	2	3	
2	12	18	
3	36	34	NS*
4	32	34	
5	8	7	
6	1	5	
7	1		

NS: not significant
*χ^2-test
CTM-HE: cefotiam hexetil

3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が分離された72例の起炎菌別の臨床効果をTable 12に示した。起炎菌が明らかとなった症例における有効率はSY 5555群93.9%（31/33），CTM-HE群92.3%（36/39）であり，両薬剤群とも高い有効率を示した。起炎菌別にみると，もっとも分離頻度の高かった *Streptococcus pneumoniae* に対する有効率はSY 5555群93.3%（14/15），CTM-HE群100%（22/22）であり，次いで分離頻度の高かった *Haemophillus influenzae* に対する有効率はSY 5555群87.5%（7/8），CTM-HE群72.7%（8/11）であった。

4. 細菌学的効果

細菌学的効果を菌種別にまとめてTable 13に示した。症例別の陰性化率はSY 5555群が77.4%（24/31），CTM-HE群が89.2%（33/37）であり，2群間

Table 8. Distribution of causative organisms

Causative organism		SY 5555	CTM-HE	Statistical analysis
Monomicrobial infections		33	36	NS*
Polymicrobial infections			3	
Monomicrobial infections	*S. aureus*	5	1	NS*
	S. pneumoniae	15	22	
	S. constellatus	1		
	B. catarrhalis	1		
	E. coli		1	
	K. pneumoniae	2	1	
	H. influenzae	8	11	
	H. parahaemolyticus	1		
Polymicrobial infections	*S. aureus* + *S. pneumoniae*		1	
	S. pneumoniae + *B. catarrhalis*		2	

NS: not significant
*χ^2-test
CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 9. Susceptibility distribution of causative organisms

Test drug	Treatment drug	MIC (μg/ml)									Statistical analysis
		≦0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	Total	
SY 5555	SY 5555	7	5	2	4	1	1			20	NS*
	CTM-HE	19	2	5	4	2				32	
CTM-HE	SY 5555	7	1		5	1	5		1	20	NS*
	CTM-HE	13	5	3	2	3	4	1	1	32	

*U-test
CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 10. Clinical efficacy

Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis	90% confidence interval
SY 5555	92	12	71	3	6	90.2	NS**	−3.7%～ +13.8%
CTM-HE	101	26	60	5	10	85.1		

* excellent+good
** χ^2-test
CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 11. Clinical efficacy classified by initial severity

Severity	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis
Mild	SY 5555	45	2	40	2	1	93.3	NS**
	CTM-HE	54	8	38	4	4	85.2	
Moderate	SY 5555	46	9	31	1	5	87.0	NS**
	CTM-HE	46	17	22	1	6	84.8	
Severe	SY 5555	1	1				(1/1)	
	CTM-HE	1	1				(1/1)	

* excellent+good
** χ^2-test
CTM-HE: cefotiam hexetil

に有意差は認められなかった。

起炎菌別にみると，*S. pneumoniae* ではSY 5555群の単独菌感染の1株とCTM-HE群の複数菌感染の1株が残存し，*H. influenzae* については，SY 5555群の5株とCTM-HE群の3株が残存した。

5. 安全性

1) 副作用

副作用解析対象症例（222例）における副作用の発現率とその内訳をTable 14に示した。発現率はSY 5555群7.2%（8/111）およびCTM-HE群6.3%（7/111）であり，2群間に有意差はなかった。症状の内訳はSY 5555群では発疹，嘔気・嘔吐，胃もたれ感，食欲減退，食欲減退・爪の変色，腹部膨満感，軟便，下痢が各1例であった。一方，CTM-HE群では発疹2例，発疹・発熱・嘔気，嘔気，嘔吐・頭痛，胃もたれ感，顔面紅潮が各1例であった。なお，SY 5555群の1例において食欲減退とともに認められた爪の変色であるが，特異な症状であることからこの症例の概略を以下に述べる。

症例　66歳の男性。元来，慢性胃炎を患っており，治験薬投与開始の5日前に受けた検診の際の胃透視でバリウムを誤嚥。翌日より，悪寒，血痰，発熱(39.3℃）が出現し，胸部X線撮影で造影剤による陰影と肺炎を疑われる陰影を認めたため入院した。入院後治験薬投与を開始した。治験薬投与1日後より食欲が減退し，投与3日後より全指の爪が褐色に変色した。特に治療，処置なく治験薬投与は継続したが，食欲減退は投与12日後に消失した。爪の変色は投与13日後（投与終了時）には消退傾向であり，その後さらに改善した。併用薬としては慢性胃炎に対し，以前からテプレノン，シメチジンを服用していた。治験担当医師は治験薬剤との因果関係を「関係あるかもしれない」と判定した。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値の解析対象症例214例における異常変動発現率とその内訳をTable 15に示した。

発現率はSY 5555群が19.6%（21/107），CTM-HE群が16.8%（18/107）であり，2群間に有意差は認められなかった。異常変動が認められた項目は両薬剤群とも，白血球，好酸球増多などの血液像の異常と，S-GOT，S-GPT，γ-GTP上昇等の肝機能異常が主であった。臨床検査値異常変動の程度はCTM-HE群で認められた中等度1例（S-GOT・S-GPT・ALPが投与前それぞれ46 IU/ml，43 IU/ml，298 IU/mlから投与2日後に113 IU/ml，100 IU/ml，430 IU/mlと上昇した）を除き，他はすべて軽度であ

Table 12. Clinical efficacy (classified by causative organism)

Causative organisms		Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Monomicrobial infections	*S. aureus*	SY 5555	5	1	4				(5/5)	
		CTM-HE	1		1				(1/1)	
	S. pneumoniae	SY 5555	15	4	10		1		93.3	NS*
		CTM-HE	22	13	9				100	
	S. constellatus	SY 5555	1		1				(1/1)	
		CTM-HE	0							
	B. catarrhalis	SY 5555	1		1				(1/1)	
		CTM-HE	0							
	E. coli	SY 5555	0							
		CTM-HE	1		1				(1/1)	
	K. pneumoniae	SY 5555	2		2				(2/2)	
		CTM-HE	1		1				(1/1)	
	H. influenzae	SY 5555	8	1	6	1			87.5	NS*
		CTM-HE	11	1	7	1	2		72.7	
	H. parahaemolyticus	SY 5555	1		1				(1/1)	
		CTM-HE	0							
Polymicrobial infections	*S. aureus* + *S. pneumoniae*	SY 5555	0							
		CTM-HE	1	1					(1/1)	
	S. pneumoniae + *B. catarrhalis*	SY 5555	0							
		CTM-HE	2		2				(2/2)	
Total		SY 5555	33	6	25	1	1		93.9	NS*
		CTM-HE	39	15	21	1	2		92.3	

NS: not significant
*χ^2-test
CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 13. Bacteriological efficacy classified by causative organism

Causative organisms		Treatment	Total	Eradicated	Partially eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)	Statistical analysis
Monomicrobial infections	*S. aureus*	SY 5555	5	5						(5/5)	
		CTM-HE	1	1						(1/1)	
	S. pneumoniae	SY 5555	15	13		1			1	92.9	NS*
		CTM-HE	22	22						100	
	S. constellatus	SY 5555	1						1		
		CTM-HE	0								
	B. catarrhalis	SY 5555	1	1						(1/1)	
		CTM-HE	0								
	E. coli	SY 5555	0								
		CTM-HE	1	1						(1/1)	
	K. pneumoniae	SY 5555	2	1				1		(1/2)	
		CTM-HE	1	1						(1/1)	
	H. influenzae	SY 5555	8	3		1		4		37.5	NS*
		CTM-HE	11	6				3	2	66.7	
	H. parahaemolyticus	SY 5555	1	1						(1/1)	
		CTM-HE	0								
Polymicrobial infections	*S. aureus* + *S. pneumoniae*	SY 5555	0								
		CTM-HE	1	1						(1/1)	
	S. pneumoniae + *B. catarrhalis*	SY 5555	0								
		CTM-HE	2	1				1		(1/2)	
Total		SY 5555	33	24		2		5	2	77.4	NS*
		CTM-HE	39	33				4	2	89.2	

NS: not significant
*χ^2-test
CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 14. Side effects

Side effects	SY 5555	CTM-HE	Statistical analysis
No. of cases	111	111	
No. of cases with side effects	8 (7.2%)	7 (6.3%)	NS*
Rash	1	2	
Rash, fever, nausea		1	
Nausea		1	
Nausea, vomiting	1		
Vomiting, headache		1	
Heavy feeling of stomach	1	1	
Anorexia	1		
Anorexia, nail discoloration	1		
Feeling of abdominal enlorgement	1		
Loose stools	1		
Diarrhea	1		
Hot flushes		1	

*χ^2-test
CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 15. Abnormal laboratory findings

Abnormal laboratory findings	SY 5555	CTM-HE	Statistical analysis
No. of cases	107	107	
No. of cases with abnormal laboratory findings	21 (19.6%)	18 (16.8%)	NS*
WBC↓**	1	1	
Eosinophilia	3	2	
Eosinophilia, GOT↑***, GPT↑	2		
GOT↑	2	1	
GOT↑, GPT↑	5	4	
GOT↑, GPT↑, ALP↑		1	
GOT↑, GPT↑, K↑		1	
GPT↑	5	4	
GPT↑, γ-GTP↑	1		
γ-GTP↑	1	2	
T-Bil↑		1	
BUN↑	1		
K↑		1	

*χ^2-test **↓: decrease ***↑: increase
CTM-HE: cefotiam hexetil

った。

3) 概括安全度

副作用と臨床検査値異常変動を総合して判定した概括安全度判定を Table 16 に示した。安全であると判定された割合は SY 5555 群 75.7% (84/111), CTM-HE 群 79.3% (88/111) であり, 2群間に有意差は認められなかった。

6. 有用性

有用性解析対象症例 (196例) における有用性を Table 17 に示した。きわめて有用と有用とをあわせた有用率は SY 5555 群 88.3% (83/94), CTM-HE 群 81.4% (83/102) であり, 2群間に有意差は認めら

Table 16. Safety

Treatment	No. of cases	Safe	Virtually safe	Some problem with safety	Problem with safety	Statistical analysis
SY 5555	111	84	23	2	2	NS*
CTM-HE	111	88	18	1	4	

*U-test
NS: not significant
CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 17. Usefulness

Treatment	Total	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness* rate (%)	Statistical analysis
SY 5555	94	11	72	3	8	88.3	NS**
CTM-HE	102	21	62	7	12	81.4	

*(Very useful+Useful)/Total
**χ^2-test
NS: not significant
CTM-HE: cefotiam hexetil

れなかった。

III. 考　察

近年の経口用β-ラクタム系抗菌薬は第3世代セフェム系の相次ぐ開発により，それまで臨床的に問題であったβ-lactamase産生株やグラム陰性菌に対する抗菌力の不足を補うことが可能になってきた。しかしながら，これらの薬剤はグラム陽性菌，特に*S. aureus*に対する抗菌力について，従来のβ-ラクタム系抗菌薬に比較して，作用が劣ることが知られている。

本邦で開発された初の経口用ペネム系抗菌薬SY 5555はその構造的特徴からβ-lactamase産生株やグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する薬剤である[1,2]。また，本薬剤は嫌気性菌や口腔内常在菌に対しても，既存のセフェム系抗菌薬よりも優れた抗菌力を有していることから，軽症から中等症の市中肺炎に対して有用性が見出されるものと期待された。

本薬剤の一般臨床試験における呼吸器感染症に対する有効率は77.5%であり，そのうち肺炎に対する有効率は81.7%で，前臨床試験成績から予想されたごとく，肺炎に対して高い有効率が示された。また，細菌性肺炎に対する用量比較試験において，本薬剤の900 mg分3投与が細菌性肺炎に対する至適投与量と判断された。そこで今回，本薬剤の細菌性肺炎に対する有効性，安全性ならびに有用性をさらに客観的に評価することを目的として，CTM-HEの600 mg分3を対照薬として多施設二重盲検群間比較試験を行ったものである。

本試験の総投与例数は235例であったが，臨床効果の解析対象からは42例（SY 5555群26例，CTM-HE群16例）が除外された。SY 5555群において除外例が多かったが，その主な理由はマイコプラズマ肺炎（SY 5555群7例，CTM-HE群2例）等による対象外疾患（SY 5555群14例，CTM-HE群5例）や投与日数不足（SY 5555群5例，CTM-HE群3例）であった。

患者背景では，CTM-HE群に比較的若い患者が多く，また途中中止例および胸痛を有する例が多く，SY 5555群との間に有意差が認められたが，その他の項目に関しては2群間に有意差は認められず，年齢と投与期間および胸痛を除けば，ほぼ同質な集団であると考えられた。すなわち背景因子の偏りとしてSY 5555群に高年齢層が多く集まっていたが，SY 5555群の有効率は60歳未満89.3%（25/28），60歳以上90.6%（58/64）であり，CTM-HE群の有効率は60歳未満84.3%（43/51），60歳以上86.0%（43/50）であり，両薬剤とも低年齢層と高年齢層の間に有効率の差はなく，また各年齢層ともSY 5555群の方の有効率が高く，全体の傾向と同様であったことから，年齢層の偏りが全体の有効率に影響を与えたとは考えられなかった。また，投与期間の偏りについては，SY 5555群の有効率は6日以内70.0%（7/10），7日～13日96.0%（24/25），14日91.2%（52/57）であり，

CTM-HE 群の有効率は 6 日以内 45.5% (5/11), 7 日～13 日 89.4% (42/47), 14 日 90.7% (39/43) であり, 7 日以上の投与期間では, 両群ともに高い有効率であったが, 6 日以内の投与期間においては両群ともに有効率は低くなり, 特に CTM-HE 群には無効例が多かった。これは, CTM-HE 群に無効のための中止例が集まったためであり, このことが全体の有効率に影響を与えたのではなく, むしろ全体の有効率が反映された結果であると考えられた。さらに, 胸痛の有無の偏りついては, SY 5555 群の有効率は胸痛なし 91.3% (63/69), 胸痛あり 86.4% (19/22) であり, CTM-HE 群の有効率は胸痛なし 85.7% (54/63), 胸痛あり 84.2% (32/38) であり, 両薬剤とも胸痛の有無に関わらず高い有効率を示し, 胸痛の有無の偏りが全体の有効率に影響を与えたとは考えられなかった。

全体の有効率は SY 5555 群 90.2%, CTM-HE 群 85.1%であり, 2 群間に有意差は認められなかったが, 同等性の検証の結果, SY 5555 群は CTM-HE に比し同等であることが示された。今回はマイコプラズマ肺炎を除外したが, これらを加えた集計では SY 5555 群 88.9% (88/99), CTM-HE 群 84.5% (87/103) であり, その傾向に変わりはみられなかった。また, 今回の SY 5555 群の有効率は一般臨床試験[3]の結果よりやや高い結果であったが, これは比較試験ということで, 対象をより限定して行ったためと考えられ, 今回同様, 対象をより限定して行った用量比較試験[4]とほぼ同等の結果であった。また, 最近実施された他の β-ラクタム系抗菌薬の比較試験における細菌性肺炎に対する有効率は, cefdinir が 88.9%[7], cefetamet pivoxil が 88.9%[8], cefditoren pivoxil が 89.9%[9]であり, 今回の試験における有効率は両薬剤ともそれらと比較して遜色のない高い有効率であった。

呼吸器感染症, とくに肺炎では一般に起炎菌の判明率は低く, 今回も起炎菌が判明したのは 193 例中 72 例で, 判明率は 37.3%と低いものであった。この成績は肺炎を対象とした比較試験における諸家の報告[7~10]と同程度であった。起炎菌が明らかとなった例における臨床効果は SY 5555 群 93.9% (31/33), CTM-HE 群 92.3% (36/39) であり, ともに高い有効率を示していた。細菌の消失率は SY 5555 群 77.4% (24/31), CTM-HE 群 89.2% (33/37) であった。両薬剤とも経口薬としては良好な細菌学的効果を示し, 2 群間に有意差は認められなかった。*H. influenzae* 感染における消失率は SY 5555 群 37.5% (3/8), CTM-HE 群 66.7% (6/9) であり, 両薬剤とも十分満足のできる結果ではなかった。一方, これら 8 例と 9 例の臨床効果は細菌学的効果とは必ずしも一致せず, 有効率は前者 87.5% (7/8), 後者 77.8% (7/9) であった。特に, SY 5555 群における症例で臨床的には有効以上と判定された 4 例が細菌学的には不変であったことから, これらについては *H. influenzae* が真の起炎菌ではなく, 単なる口腔分離菌であった可能性も考えられ, 今後の起炎菌決定法の進歩が急がれるところである。

ところで, 起炎菌が判明しなかった肺炎においては, 嫌気性菌や口腔内常在菌がその起炎菌として関与していることを報告してきた[11]。本薬剤は嫌気性菌および口腔内常在菌にはきわめて優れた抗菌力を有していることから, 上記 4 例を含めて, 臨床効果と細菌学的効果との不一致症例の理由の一つになっているのではないかと考えている。

安全性に関しては, 副作用発現率は SY 5555 群 7.2% (8/111), CTM-HE 群 6.3% (7/111) であり, ほぼ同様の発現率であった。SY 5555 群では主に消化器症状が認められ, 過敏症状が認められたのは 1 例のみであり, 過敏症状の発現率が低いというこれまでの臨床成績とよく符合していた。発現した副作用はいずれも一過性で, 治験薬剤投与中あるいは中止後にすべて消失しており, 重篤な経過をたどったものはなかった。なお, 前述した爪の変色については併用薬ならびにバリウム誤嚥の影響も完全には否定できず, 本薬剤のこれまでの基礎試験および臨床試験成績, ならびに他の β-ラクタム系抗菌薬の成績を考えあわせた場合, 本薬剤によるものかどうか疑問の残るところではあるが, 今回は治験担当医師の判定に従い副作用として取り扱った。今後は本薬剤を含めた同系統の薬剤について, 注意深く検討する必要があると考えられた。

治験薬剤との関連が否定できないと判定された臨床検査値異常の発現率は, SY 5555 群 19.6% (21/107), CTM-HE 群 16.8% (18/107) であり, 2 群間に有意差は認められなかった。異常の内容はいずれの投与群においても, S-GOT, S-GPT 上昇などの肝機能異常, 好酸球増多などの血液学的検査値の異常および血清電解質の異常で, その程度は中等度の 1 例を除き他はすべて軽度であった。なお S-GOT, S-GPT および ALP の上昇について中等度と判定された症例は, 5 日間のグリチルリチン製剤の静注を行ったので, 副作用判定基準検討委員会報告[5]に従い中等度と判定したが, 投与を中止するには至らず, また投与終

了時には検査値は正常に復しており，臨床上特に問題とはならなかった。異常変動の発現率としては両薬剤とも一般臨床試験の結果[3,12]よりも高かったが，他薬剤の比較試験[7~10]においても同様な傾向が示されており，異常変動の発現率およびその内容とも，最近のβ-ラクタム系抗菌薬と比較して，特に問題はないと考えられた。総合的な安全性評価においては，2群間に差は認められず，やや問題あり，あるいは問題ありと判定された症例はSY 5555群で4例，CTM-HE群で5例であったが，それぞれの症例における検討では臨床的に重大な問題となるものはみられなかった。

臨床効果と安全性を勘案した有用率はSY 5555群88.3% (83/94)，CTM-HE群81.4% (83/102) であり，2群間に有意差は認められなかった。

以上のように細菌性肺炎に対するSY 5555の1日900 mg分3投与はCTM-HEの1日600 mg分3投与と比較し，有効性においては同等であり，安全性も有意差がなく，SY 5555は軽症から中等症の細菌性肺炎に対し臨床的に有用な薬剤であると結論することができる。

文　献

1) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishihara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M: Studies on penem antibiotics II. *In vitro* activity of SUN 5555, a new oral penem. J Antibiotics 42: 977～988, 1989
2) Rylander M, Nord C E, Norrby S R: Comparative *in vitro* activity of the new oral penem ALP-201 against aerobic and anaerobic bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8: 919～924, 1989
3) 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
4) 斎藤　厚，他 (33施設および関連施設): 細菌性肺炎に対するSY 5555の用量比較試験成績，Chemotherapy 42: 53～69, 1994
5) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687～689, 1991
6) 日本化学療法学会MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76～79, 1981
7) 原　耕平，他 (31施設および関連施設): 細菌性肺炎に対するcefdinirとcefaclorの薬効比較試験成績。Chemotherapy 37 (S-2): 634～659, 1989
8) 松本文夫，他 (46施設および関連施設): 細菌性肺炎に対するcefetamet pivoxilの二重盲検比較試験。Chemotherapy 39: 864～882, 1991
9) 柴　孝也，他 (70施設および関連施設): 細菌性肺炎に対するcefditoren pivoxilとcefteram pivoxilの薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1472～1498, 1992
10) 斎藤　厚，他 (59施設および関連施設): Cefotiam hexetilの細菌性肺炎に対する臨床評価—Cefaclorを対照薬とした二重盲検比較試験—。Chemotherapy 37: 59～83, 1989
11) 斎藤　厚: 肺炎の診断。日内会誌 82: 340～346, 1993
12) 原　耕平，熊澤淨一: 第35回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。SCE-2174，盛岡，1987

Double-blind study on SY 5555 in bacterial pneumonia

Atsushi Saito, Hiroshi Fukuhara, Jun Inadome,
Yuei Irabu and Katsuyoshi Shimoji
First Department of Internal Medicine, University of Ryukyus
and Affiliated Hospitals, Okinawa, Japan

Akira Saito and Masumi Tomizawa
College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospitals

Yohmei Hiraga, Mitsuhide Ohmichi, Kyuichiro Sekine,
Hirotsugu Takabatake, Susumu Ito, Kohki Kikuchi
and Asako Yamamoto
Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company
and Affiliated Hospitals

Hiroshi Miura, Hirokazu Kurokawa, Mitsunobu Honma,
Shinichi Miura and Akihiko Onodera
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Akita University and Affiliated Hospitals

Kazuki Konishi, Masashi Tamura and Kenichi Takeuchi
The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Iwate Medical University and Affiliated Hospitals

Akira Watanabe, Toshihiro Nukiwa, Takashi Matsuda,
Hideo Arai and Kazunao Niizuma
Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development,
Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospitals

Yasuo Tanno, Kunio Shirato and Masahiro Sakamoto
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University
School of Medicine and Affiliated Hospitals

Masataka Katsu, Akira Ohishi and Masaru Shibata
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Yoshio Uzuka
The Third Department of Internal Medicine, Ichihara Hospital,
School of Medicine, Teikyo University

Kaoru Shimada, Shinichi Oka, Yasuyuki Sano,
Yasufumi Miyamoto and Yasuo Arai
Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of
Medical Science, University of Tokyo and Affiliated Hospitals

Kohya Shiba, Masaki Yoshida and Osamu Sakai
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Hiroichi Tanimoto, Kazuo Ohara and Tetsuo Okamura
The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Atsushi Saito
Kashiwa Hospital Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine

Koichiro Nakata and Koji Narui
Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Masaru Koyama
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Hiroyuki Kobayashi and Shin Kawai
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

Koichiro Kudo and Haruhito Sugiyama
Department of Respiratory Diseases, International Medical Center of Japan

Harumi Shishido and Hideaki Nagai
Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

Shoichiro Irimajiri, Yasuo Matsuoka and Eiji Ohki
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Jingoro Shimada and Seiji Hori
Division of Clinical Pharmacology Institute of Medical Science, St. Marianna University, School of Medicine

Takeshi Azuma, Shigeki Momose and Moromichi Sakata
Department of Internal Medicine, St. Marianna University
School of Medicine, Toyoko Hospital

Kazuhiko Someya, Satoru Takahashi and Yoshiaki Nagayama
The Third Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine

Kohjiro Sekita, Masamitsu Takahashi, Masahiko Namiki
and Akitoshi Ishizaka
Department of Internal Medicine, Ida Kawasaki City Hospital

Fumio Matsumoto and Takeo Imai
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural School
of Nursing and Hygiene Hospital

Shigeki Odagiri and Hiroshi Takahashi
Department of Respiratory Diseases, Kanagawaw Prefectural Cardiovascular
and Respiratory Disease Center Hospital

Koshiro Watanabe and Hideo Kunigashira
Department of Respiratory Disease, Yokohama City Hospital

Koichi Wada, Masaaki Arakawa, Shigeyuki Hoshino,
Hiroki Tsukada and Fumihide Iwata
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Niigata University and Affiliated Hospitals

Nobuki Aoki
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Yasutoshi Suzuki and Osamu Sekine
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Atsuhiko Sato, Kingo Chida, Keishi Hayakawa, Shiro Imokawa, Takeshi Yagi, Hideki Suganuma, Masami Taniguchi, Masatoshi Iwata, Masaaki Ida, Tomoko Kita, Yutaka Nakano, Izumi Shichi, Sumihito Morita, Sumio Kawakatsu, Kazumasa Yasuda and Niichiro Akiyama
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatu University and Affiliated Hospitals

Shigeo Takizawa and Mikae Nakamura
Department of Respiratory Disease, Seirei Mikatabara General Hospital

Kaoru Shimokata, Satoshi Ichiyama, Yukio Ogura, Takuya Miyachi, Shuzo Sakai, Hironobu Minami, Masashi Yamamoto, Eishi Takagi, Naoko Yurikusa, Takanao Murate, Joji Ohno, Kazuyoshi Imaizumi, Yasunobu Totani, Hidetaka Kawatsu and Haruyo Miyaji
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University and Affiliated Hospitals

Toshihiko Takeuchi, Yasuo Yamada, Kazuhide Yamamoto and Ikuji Usami
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University and Affiliated Hospitals

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki and Toru Matsuura
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

Kojiro Yasunaga, Seibun Yonezu and Yoshitaka Yamanaka
The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Fumio Miki
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa
The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Rinzo Soejima, Yoshihito Niki and Niro Okimoto
Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Toshiharu Matsushima and Makoto Kimura
The Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Michio Yamakido, Jyun Inamizu, Teruomi Miyazawa, Masao Kuwabara, Kenichi Arita and Kazuhiro Daido
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University and Affiliated Hospitals

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto and Yuji Sugimoto
The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University

Nobuo Ueda and Masahiro Kitade
Division of Respiratory Disease, Department of Internal Medicine, Ehime Prefectural Central Hospital

Minoru Yoshida, Masayuki Nakanishi and Hideo Toyoshima
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University

Kotaro Oizumi, Takafumi Yano, Fumio Tanaka, Yoshiyuki Mitsutake, Masashi Kawahara, Shinzo Kawaguchi, Masazumi Saisho and Hironari Shigematsu
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University and Affiliated Hospitals

Tsuneo Ishibashi, Masahiro Takamoto, Akira Kajiki and Akihito Ikeda
Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital

Hozumi Yamada, Osamu Kato, Shigetaka Kuroki and Masaya Yamaguchi
Department of Internal Medicine, Saga Medical School

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Hironobu Koga, Kazunori Tomono, Mitsuo Kaku, Koichi Watanabe, Yasumasa Dotsu, Hideo Mashimoto, Yuichi Inoue, Takakazu Ohtsubo, Tsuyoshi Fujii and Sumio Kawamura
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Affiliated Hospitals

Keizo Matsumoto, Moritoshi Akiyama, Akitaka Iwagaki, Kazunori Ohishi and Masakazu Takasugi
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospitals

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Tohru Yamasaki, Hiroyuki Nagai, Jun Goto, Kazuo Kitagawa and Hiroshi Nagaoka
The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University, and Affiliated Hospitals

Masayuki Ando, Moritaka Suga, Kazuto Yamasaki, Yasutsugu Fukuda, Katsumasa Tokunaga, Yoshihisa Nakagawa, Kazuyasu Shimazu, Hiroyuki Muranaka, Jiro Tamiya, Tetsunobu Sakata, Yoshikatsu Go and Yuriko Nishiura
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kumamoto University and Affiliated Hospitals

Kiyoshi Shima and Shinobu Takenaka
Department of Respiratory Disease, Kumamoto City Hospital

Mitsuyoshi Nakashima
Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
Keizo Yamaguchi[1], Yoichi Hirakata[1] and Fusako Kashitani[2]
[1]Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University and
[2]1 st Clinical Laboratory, Omori Hospital, Toho University

To evaluate the clinical usefulness of SY 5555, a new oral penem, in the treatment of bacterial pneumonia, a double-blind comparative study, using cefotiam hexetil (CTM-HE) as the control drug, was conducted in various clinical institutes. The drugs were given at a daily dose of 900 mg of SY 5555 or 600 mg of CTM-HE, divided three times a day, for 14 days.

1. The clinical efficacy rates were 90.2% (83/92) for the SY 5555 group and 85.1% (86/101) for the CTM-HE group. The efficacy rates of the two drugs were not significantly different.
2. Bacteriologically, the eradication rates were 77.4% (24/31) for the SY 5555 group and 89.2% (33/37) for the CTM-HE group, showing no statisticaly significant difference between them.
3. Side effects were observed 8 of 111 patients in the SY 5555 group and 7 of 111 patients in the CTM-HE group. The main side effect was gastrointestinal symptoms in both groups.
4. The incidence of abnormal changes in laboratory findings was 19.6% (21/107) in the SY 5555 group and 16.8% (18/107) in the CTM-HE group.
5. The total usefulness rates were 88.3% (83/94) in the SY 5555 group and 81.4% (83/102) in the CTM-HE group. There was no significant difference between the two groups.

The above results showed that in terms of efficacy and safety the SY 5555 group was equal to the CTM-HE group. SY 5555 was concluded to be a useful drug for the treatment of bacterial pneumonia.