

浅在性化膿性疾患に対する SY 5555 と cefaclor の二重盲検比較試験

荒田 次郎^{1,2,3)}・神崎 寛子・阿部 能子・鳥越利加子

岡山大学医学部皮膚科学教室*

大河原 章・山中 清光・遠藤 恵

北海道大学医学部皮膚科学教室

田上 八朗・吉村 達雄・奥口 順也

東北大学医学部皮膚科学教室

大塚 藤男・藤澤 裕志

筑波大学臨床医学系皮膚科

原田昭太郎・中西 浩・安部 正瑞・鳥居 秀嗣

関東通信病院皮膚科

新村 真人・澤田 俊一・石地 尚興・井上奈津彦

東京慈恵会医科大学皮膚科学教室

紫 芝 敬子・貝嶋 美哉子

日本赤十字社医療センター皮膚科

石橋 康正²⁾・^{#1}・土田 哲也・竹原 和彦・五十棲 健

中村晃一郎・金子 健彦・湧川 基史・門野 岳史

東京大学医学部皮膚科学教室

高橋 久・渡辺 晋一²⁾・高橋 法子

帝京大学医学部皮膚科学教室

富澤 尊儀・山田 耕次・渡部 義弘

関東労災病院皮膚科

斉藤 隆三・漆畑 修・松岡 芳隆

東邦大学医学部付属大橋病院第二皮膚科学教室

大原 国章・我妻 圭子

虎の門病院皮膚科

中嶋 弘・傳寶 憲一

横浜市立大学医学部皮膚科学教室

池澤 善郎・大沼 すみ

横浜市立大学医学部附属浦舟病院皮膚科

加藤 安彦・毛利 忍・小松 平・石井 晴美

横浜市立市民病院皮膚科

平井 義雄・高橋 泰英

横浜赤十字病院皮膚科

一山 伸一

横須賀共済病院皮膚科

* 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1

- 安野 洋一・奥田 良治・小西 啓介
京都府立医科大学皮膚科学教室
- 山田 一雄
公立南丹病院皮膚科
- 朝田 康夫・細川 宏
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
- 黒川 一郎・魚井美由紀
県立塚口病院皮膚科
- 田中 玄明
済生会中津病院皮膚科
- 市橋 正光・上田 正登・高島 務
神戸大学医学部皮膚科学教室
- 梅村 茂夫
岡山市立市民病院皮膚科
- 長尾 洋
岡山赤十字病院皮膚科
- 平野 紀子
岡山労災病院皮膚科
- 三好 薫・後藤田 浩三
川崎医科大学附属川崎病院皮膚科
- 赤木 理
社会保険広島市民病院皮膚科
- 中北 隆
高松赤十字病院皮膚科
- 山本 昇壯・新見 直正
広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・松田 哲男・田代 研児
九州大学医学部皮膚科学教室
- 安元 慎一郎
九州厚生年金病院皮膚科
- 利谷 昭治・幡本 明利・渋谷 賢一
福岡大学医学部皮膚科学教室
- 吉田 彦太郎・小出 隆
長崎大学医学部皮膚科学教室

中島光好²⁾

浜松医科大学薬理学教室

山口恵三⁴⁾・平冨洋一

東邦大学医学部微生物学教室

樫谷総子

東邦大学附属病院検査部一部

¹⁾治験総括医師, ²⁾判定委員, ³⁾コントローラー⁴⁾細菌学的検査担当者, ⁵⁾論文執筆者⁶⁾現: 東京通信病院

(平成5年12月22日受付・平成6年3月16日受理)

浅在性化膿性疾患に対するペネム系経口抗生物質 SY 5555 の有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため、ceftazidime (CCL) を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。1日投与量は SY 5555 で 600 mg 分3, CCL で 750 mg 分3 とし、第II~IV群は7日間、第V群は10日間連続投与とした。総投与例数は 323 例 (SY 5555 群 161 例, CCL 群 162 例) であり、そのうち解析対象症例数は、有効性については 295 例 (SY 5555 群 145 例, CCL 群 150 例)、安全性については 302 例 (SY 5555 群 149 例, CCL 群 153 例)、有用性については 301 例 (SY 5555 群 149 例, CCL 群 152 例) であり、以下の成績を得た。

1. 臨床効果は、SY 5555 群 89.0%, CCL 群 90.7% の有効率を示し、両群間に有意差は認められず、同等性の検証において同等であると判断された。

2. 5日後全般改善率は、SY 5555 群 85.9%, CCL 群 81.6% の改善率を示し、両群間に有意差は認められず、同等性の検証において同等であると判断された。

3. 副作用および臨床検査値の異常変動を考慮した概括安全度は、SY 5555 群 87.2%, CCL 群 93.5% が「安全」と判定され、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4. 臨床効果および安全性を考慮して判定した有用性は、SY 5555 群 83.9%, CCL 群 88.8% の有用率を示し、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5. 細菌学的効果は、SY 5555 群 93.5%, CCL 群 89.8% の菌消失率を示し、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、SY 5555 は CCL と同等の効果が期待でき、浅在性化膿性疾患の治療薬として安全性が高く有用性のある薬剤と考えられた。

Key words: SY 5555, ceftazidime, 浅在性化膿性疾患

SY 5555 はサントリー株式会社と山之内製薬株式会社で共同開発された新しい経口ペネム系抗生物質である (Fig. 1)¹⁾。ペネム環上の2位がテトラヒドロフリル基に置換さ

れ水に溶け易く、エステル化することなく吸収され抗菌活性を発揮する²⁾。本薬は *Pseudomonas aeruginosa* を除く、好気性および嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示し、特にブドウ球菌、レンサ球菌、腸球菌をはじめとするグラム陽性菌、バクテロイデス属などの嫌気性菌に対し、従来の経口抗菌薬に比して優れた抗菌力を示す (第41回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム, 1993.6. 東京)。

さきに行われた皮膚科領域における SY 5555 の後期臨床第II相試験³⁾の過程で、本剤の有効性および安全性の高さが示唆されたことから、さらに客観的にその有効性、安全性、有用性を評価する目的で、ceftazidime (CCL) を対照薬

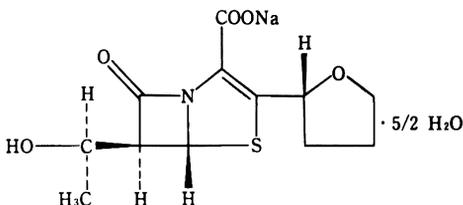


Fig. 1. Chemical structure of SY 5555.

として多施設による二重盲検比較試験を行ったので、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

表記の36施設による比較試験を1992年7月から1993年2月までの期間に実施した。

2. 対象疾患

浅在性化膿性疾患群（第I～VI群）のうち、以下の疾患群を対象とした。

第II群: 癰, 癰腫症, 癰

第III群: 伝染性膿痂疹

第IV群: 蜂巣炎, 丹毒, リンパ管（節）炎

第V群: 皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染粉瘤

3. 対象患者

細菌感染症として症状所見の明確な16歳以上80歳未満の患者で、性別、入院・外来の別は問わなかった。なお、下記のいずれかに該当する患者への投与はしないこととした。

1) 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など）抗生物質にアレルギーの既往のあるもの

2) 試験開始直前にSY 5555あるいは類似のペネム系抗生物質およびCCLを前治療薬として使用していたもの

3) 試験開始時、すでに病勢が自然軽快中のもの

4) 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

5) 試験薬剤に耐性の菌種（*P. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, 真菌など）による感染症で効果が期待しがたいもの

6) 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

7) 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

8) 重篤な心、肝および腎障害を有するもの

9) 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のあるもの

10) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とするもの

4. 被験者の同意

試験の実施に際しては、患者本人または法定代理人に対し試験の内容等を十分に説明した上で、文書または口頭にて試験参加について自由意志による同意を得た。

5. 試験方法

(1) 試験薬剤の種類と方法

被験薬のSY 5555 200 mg（力価）錠と対照薬CCL 250 mg（力価）カプセルとは形状が異なるため、それぞれ外観上識別不能なプラセボを使用しダブルダミー法による二重盲検群間比較法で検討した。SY 5555 およびそのプラセボ錠はサントリー株式会社が、CCL およびその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を用いた。

SY 5555 200 mg 錠: 1錠中にSY 5555として200 mg（力価）を含有する白色のフィルムコーティング錠

SY 5555 プラセボ錠: SY 5555 200 mg 錠と同一外観のフィルムコーティング錠

CCL 250 mg カプセル: CCLとして250 mg（力価）を含有する白/青の2色カプセル

CCL プラセボカプセル: CCL 250 mg カプセルと同一外観のカプセル

(2) 薬剤の割り付け

各疾患群4症例分を1組としコントローラーにより各組ともSY 5555群とCCL群がそれぞれ2症例ずつとなるように疾患群ごとに無作為に割り付けされた。

なお、キーコードはコントローラーが密封保管した。

(3) 薬剤の包装と1日投与量

1日投与量はSY 5555で600 mg分3, CCLで750 mg分3とした。

SY 5555群はSY 5555 200 mg 錠1錠およびCCL プラセボカプセル1個, CCL群はCCL 250 mg カプセル1個およびSY 5555 プラセボ錠1錠を1包としたものを1回量とし、3包を1日分とした。

対象疾患第II～IV群については7日分（21包）を、第V群については10日分（30包）をアルミ包装し、紙箱に収めて1症例分とした。

(4) 投与方法および投与期間

試験薬剤は患者の受付順に疾患群別に割り付けられた薬剤組番の若い順に1回1包を1日3包食後に経口投与した。

投与期間は原則として第II～IV群は連続7日間、第V群は連続10日間とした。

6. 識別不能性および品質試験

SY 5555群およびCCL群の外観上の識別不能性についてはコントローラーが本試験前後に確認した。

薬剤の割り付け後コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、金沢大学薬学部薬剤学教室（辻彰教授）において含量試験および崩壊試験などの製剤試験が実施され、両薬剤とも規格に適合することが確認された。プラセボについても同様に確認を行っ

Table 1. Evaluation items by evaluation day

Item	Disease group Evaluation day	All groups				Group V
		first visit	day 3 (day 2,3)	day 5 (day 4~6)	day 7 (day 7,8)	day 10 (day 9~11)
Severity		○				
Disease state		○				
Confirmation of drug taking		○	○	○	○	○
Subjective and objective symptoms		○	○	○	○	○
Overall clinical evaluation			○	○	○	○
Adverse reactions		○	○	○	○	○
Laboratory examination	○ (-7~0 days before treatment)		○ 0~7 days after end of treatment			
Bacteriological examination	○		○ 1 day before and after end of treatment			

た。

7. 併用薬剤および外科的処置

他の抗菌性薬剤との併用（局所投与を含む）は禁止し、ステロイド剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤などの新たな併用は行わないこととした。切開、穿刺などの外科的処置は検査の目的以外には原則として行わないこととした。

8. 観察・評価項目および時期

Table 1 に示すような各時期に、各項目別に観察・評価した。

(1) 観察・評価項目

1) 重症度（治療開始時）

皮膚症状および全身症状から次の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3段階で評価した。

1. 進行停止 2. 悪化中

3. 急激悪化中

3) 自覚症状・他覚所見、体温

① 自覚症状・他覚所見の疾患群別の評価項目は下記のとおりとした。

第II, IV, V群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹
第III群: 発赤, 水疱, びらん, 発疹新生

上記症状の程度は次の5段階で評価した。

0. なし 1. 軽度 2. 中等度

3. 高度 4. 高度から増悪

② 丹毒の場合体温を測定することとし、体温は観

察日の最高体温とした。

4) 全般改善度

観察日ごとに治療開始時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。

卍: 治癒 卍: 著明改善

卍: 改善 +: やや改善

0: 不変 ×: 増悪

5) 細菌学的検査

細菌学的効果を検討するために、原則として投与開始時および終了時（終了1日前~1日後）、また可能なならば観察日ごとに病巣から膿、浸出液などを採取し、東邦大学附属病院検査部一部（責任者: 山口恵三）へ送付した。同施設にて一括して細菌の分離・同定およびSY 5555とCCLの最小発育阻止濃度（MIC）を日本化学療法学会標準法^{4,5)}にしたがって測定した。

6) 臨床検査

原則として投与開始前（投与開始7日前~開始日）および投与終了後（終了日~7日後）に下記の臨床検査を実施した。臨床検査値に異常変動を認めた場合は、可能な限り再検査を行い、正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査した。異常変動の判定は日本化学療法学会の「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」⁹⁾を参考として判定した。

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

肝機能検査: GOT, GPT, ALP, 総・直接ビリルビン, LDH, γ -GTP など

腎機能検査: BUN, 血清クレアチニンなど
 尿検査: 蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣など
 その他: 血清電解質 (Na, K, Cl), CRP, 血沈など

なお, 試験薬剤との因果関係は次の5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
4. 関係ないらしい
5. 関係なし

7) 試験薬剤との因果関係が否定できない随伴症状(副作用)

試験薬剤投与後に随伴症状が発現した場合は, 試験薬剤との因果関係を勧告し, 因果関係が否定できない場合を副作用とした。

(2) 観察時期

所定の評価日に観察が行われず, その前後の成績があるものではそれで補填することとした。評価日3日後の場合は評価日2日後で, 評価日5日後の場合は評価日4日後, 6日後の優先順位で, 評価日7日後の場合は評価日8日後で, 評価日10日後の場合は評価日9日後, 11日後の優先順位で補填した。

9. 評価ならびに判定

(1) 治験担当医師判定

1) 臨床効果

投与終了時の全般改善度をもとに病期, 病勢, 治癒までの期間などを考慮に入れて総合的に次の4段階または判定不能で評価した。

1. 著効 (excellent)
2. 有効 (good)
3. やや有効 (fair)
4. 無効 (poor)

2) 概括安全度

試験薬剤との因果関係が否定できない随伴症状および臨床検査値の異常変動の有無を勧告し, 次の4段階または判定不能で評価した。

1. 安全: 随伴症状, 臨床検査値の異常変動が認められなかったもの (safe)
2. ほぼ安全: 随伴症状あるいは臨床検査値の異常変動は認められたが無処置で投与継続が可能なもの (relatively safe)
3. やや問題がある: 随伴症状あるいは臨床検査値の異常変動が認められ投与継続が可能であったが何らかの対症療法が必要であったもの (uncertain)
4. 問題がある: 随伴症状あるいは臨床検査値の異

常変動が認められ, 投与を中止したか, あるいは中止すべきであったもの (not safe)

3) 有用性

臨床効果および概括安全度を勧告し, 次の4段階または判定不能で評価した。

1. きわめて有用 (remarkably useful)
2. 有用 (useful)
3. やや有用 (fairly useful)
4. 有用でない (not useful)

(2) 中央委員会判定

治験担当医師より提出された調査表と細菌学的検査成績をもとに, 中央委員, コントローラーおよび細菌学的検討担当者で構成する委員会により, 下記の項目について検討を行った。

1) 臨床効果

治験担当医師判定の妥当性を検討した。

2) 細菌学的効果

分離材料の適否を検討した上で, 細菌学的効果の判定を行った。

細菌学的効果は次の5段階で評価した。

1. 消失 (eradicated)
2. 減少または部分消失 (decreased or partially eradicated)
3. 存続 (不変) (persisting)
4. 菌交代 (replaced)
5. 不明 (unknown)

ただし, 治癒により投与終了時の検体採取が不可能となった場合の細菌学的効果は「消失」と判定した。また, 細菌学的効果の解析に際し, 「菌交代」は「消失」として扱った。

10. コントローラー

中島光好が担当し, 試験薬剤の品質確認, 両薬剤の識別不能性, 投与順序の無作為割り付け, キーコードの保管ならびに開封, 解析対象例の決定, 開封後のデータ不変更など公平性の保証にあたった。

11. 解析対象例の検討

試験終了後, キーコード開封前に中央委員 (荒田次郎, 石橋康正, 堀 嘉昭, 渡辺晋一), コントローラー (中島光好) および細菌学的検討担当者 (山口恵三) による判定委員会を開催し, 協議により解析対象例を決定した。

12. 解析

解析計画についてはキーコード開封前にコントローラーと中央委員会の間で協議し決定した。

主要な評価項目を臨床効果, 安全性, 有用性, 細菌学的効果および臨床経過の全般改善度については5日

後全般改善度とし、各評価の解析対象例について Mann-Whitney の U 検定を用いて群間比較を行った。率を算出するにあたり臨床効果は「有効」以上、概括安全度は「安全」、有用度は「有用」以上、全般改善度は「改善」以上、細菌学的効果は「消失」で区切って算出した。以上の解析を解析対象全体と各疾患群に対して実施した。なお、解析対象例全体の解析は確率値を明記し、各疾患群毎の解析は検定の多重性を考慮し Bonferroni の方法により有意水準を補正し統計量および補正した有意水準と比較して有意か否かを表示した。

また、解析対象例全体の臨床効果および 5 日後全般改善度については、SY 5555 群と CCL 群の率の差の 90%信頼区間を算出し、この下限が-10%以上であれば同等とする同等性の検証をした。

その他の解析はデータの性質、尺度に応じて Mann-Whitney の U 検定、 χ^2 検定、Fisher の直接確率法、t 検定等を用いた。検定に際し、背景因子の偏りの比較では両側 15%、その他の比較では両側 5%を有意水準とした。経時データである臨床経過については各疾患群別に検討を行うこととし、投与開始日と投与開始 5 日後を重要な評価日として解析を行った。

II. 結 果

1. 症例の内訳

総症例数 323 例 (SY 5555 群 161 例, CCL 群 162 例) であり、そのうち有効性解析対象例数 295 例 (SY 5555 群 145 例, CCL 群 150 例)、概括安全度解析対象例数 302 例 (SY 5555 群 149 例, CCL 群 153 例)、有用性解析対象例数 301 例 (SY 5555 群 149 例, CCL 群 152 例)、細菌学的効果解析対象例数 282 例 (SY 5555 群 138 例, CCL 群 144 例) であった。症例の内訳および解析から除外した症例の理由ならびに例数を Fig. 2 に示した。

2. 背景因子

(1) 患者の背景因子

Table 2 に示したように患者の背景因子において両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

(2) 疾患分布

各疾患群中の疾患分布を Table 3 に示した。

(3) 分離菌

投与開始時の分離菌を Table 4 に示した。菌種およびその分離頻度において両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。菌検出率は SY 5555 群で 70.3% (102/145), CCL 群で 64.0% (96/150) であった。なお、*Staphylococcus epidermidis* および他の *Staphylococcus* 属は coagulase-negative staphylococci (CNS)

に含めて解析した。

3. 臨床効果

SY 5555 群 89.0% (129/145), CCL 群 90.7% (136/150) の有効率であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、両薬剤群間の有効率の差の 90%信頼区間は下限が-8.2%、上限が 4.8% であり同等性の検証において同等であると判断された (Table 5)。

疾患群別の臨床効果を Table 6 に示した。

4. 概括安全度

SY 5555 群 87.2% (130/149), CCL 群 93.5% (143/153) が「安全」と判定され、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 7)。

5. 有用性

SY 5555 群 83.9% (125/149), CCL 群 88.8% (135/152) が有用率であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 8)。

6. 患者背景別臨床効果

臨床効果について感染症重症度別、開始時病勢別、合併症・基礎疾患の有無別および外科的処置の有無別に背景因子別層別解析を行ったが、いずれにおいても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

7. 分離菌別臨床効果

Table 9 に分離菌別臨床効果を示した。*Staphylococcus aureus* 感染例 (単独菌感染ならびに複数菌感染) に対する有効率は SY 5555 群 92.5% (37/40), CCL 群 88.4% (38/43) であった。

8. 評価日別全般改善度

Table 10 に 5 日後および最終全般改善度を示した。5 日後全般改善度は SY 5555 群 85.9% (110/128), CCL 群 81.6% (111/136) の改善率であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、両薬剤群間の改善率の差の 90%信頼区間は下限が-3.9%、上限が 12.5% であり同等性の検証において同等であると判断された。

疾患群別の結果を Table 11 に示した。

9. 疾患群別評価日別自覚症状の経過

(1) 第 III, V 群

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

(2) 第 II, IV 群

投与前の自発痛の程度の分布が SY 5555 群において重症方向に偏っている傾向がみられたが (U 検定: 第 II 群 $p=0.128$, 第 IV 群 $p=0.033$)、その他の症状では投与前、最終評価日とも両薬剤群間で有意差は認められなかった。

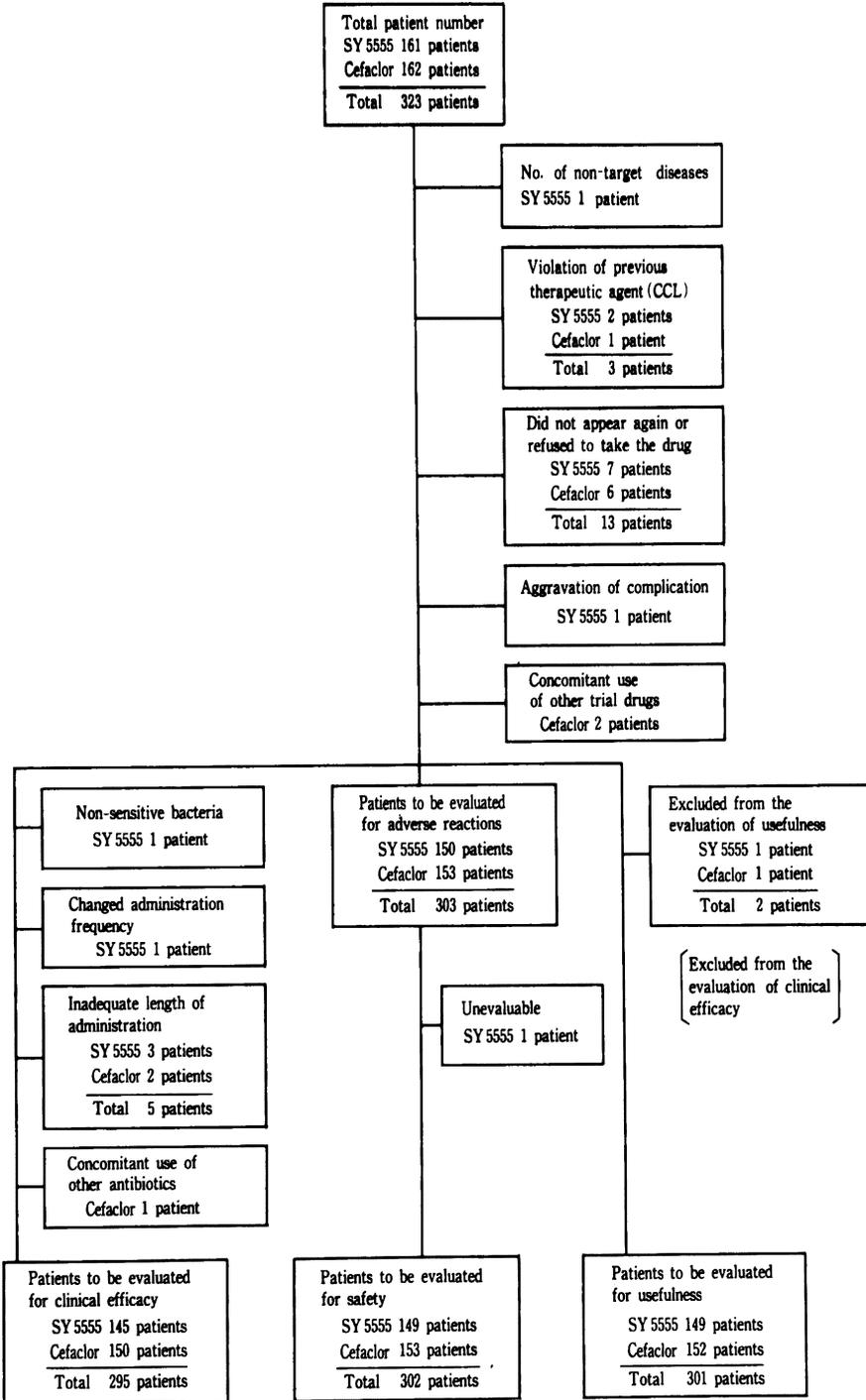


Fig. 2. Patients enrolled.

Table 2. General patient characteristics

		SY 5555	Cefaclor	Statistical test	
		145	150		
Sex	male	88	94	χ^2 -test, $p=0.819$	
	female	57	56		
Age	16~88 (yrs)	41.1±16.7	43.0±18.1	t-test, $p=0.344$	
	16~30	51	50		
	31~45	40	36		
	46~60	31	32		
	61~80	22	31		
	81~88	1	1		
	II	16~88 (yrs)	41.5±19.0	36.4±17.0	-
	III	20~79 (yrs)	35.7±11.3	44.7±21.7	
	IV	18~78 (yrs)	40.3±16.1	46.6±16.7	
	V	17~81 (yrs)	42.6±16.6	45.0±18.2	
In/out patient	inpatient	5	4	χ^2 -test, $p=0.940$	
	outpatient	136	143		
	in→out	1	1		
	out→in	3	2		
Severity	severe	15	15	U-test, $p=0.452$	
	moderate	107	105		
	mild	23	30		
Disease group	II	40	41	χ^2 -test, $p=0.953$	
	III	14	12		
	IV	34	38		
	V	57	59		
Complication	no	96	90	χ^2 -test, $p=0.325$	
	yes	49	60		
Concurrent drug	no	115	116	χ^2 -test, $p=0.787$	
	yes	30	34		
Surgical intervention	no	92	96	χ^2 -test, $p=0.982$	
	yes	53	54		
Disease state at first visit	remarkably aggravating	21	24	U-test, $p=0.893$	
	aggravating	114	112		
	stationary	10	14		
Antibiotics prior to test drug administration	no	138	143	χ^2 -test, $p=0.311$	
	yes	5	7		
	unknown	2	0		
Duration of treatment	II	within 3 days	4	1	U-test, $p=0.392$
	I	4~7 days	83	90	
	IV	8 days	1	0	
	V	within 3 days	1	3	U-test, $p=0.264$
		4~10 days	55	56	
	11 days	1	0		

Table 3. Distribution of disease

	Disease	No. of Patients	
		SY 5555	cefaclor
II	Furuncle	26	28
	Furunculosis	12	11
	Carbuncle	2	2
	Subtotal	40	41
III	Impetigo contagiosa	14	12
	Cellulitis	19	23
	Erysipelas	6	8
IV	Lymphangitis	8	7
	Cellulitis + Lymphangitis	1	0
	Subtotal	34	38
V	Miscellaneous abscesses	9	10
	Hidradenitis suppurativa	4	3
	Infected atheroma	44	46
	Subtotal	57	59

Table 4. Microorganisms isolated before treatment

Organism		SY 5555	Cefaclor	χ^2 -test	
Monomicrobial isolation	<i>S. aureus</i>	33	33	p=0.980	
	CNS	31	26		
	Others	25	23		
	Subtotal	89	82		
Polymicrobial isolation	<i>S. aureus</i> with others	7	8		
	CNS with others	3	2		
	Others	3	4		
	Subtotal	13	14		
Total		102	96		

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 5. Overall efficacy

Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate ¹⁾ (%)	U-test	90% Confidence interval	
		excellent	good	fair	poor			Lower (%)	Upper (%)
SY 5555	145	75	54	11	5	89.0	p=0.366	-8.2	4.8
Cefaclor	150	67	69	9	5	90.7			

¹⁾(excellent+good)/no. of patients

有意差が認められた投与前の自発痛について、第II, IV群の臨床効果を拡張 Mantel-Haenszel 法による検定により補正を施したが、両薬剤群間で有意差は認められなかった。

10. 分離菌に対する SY 5555 および CCL の最小発育阻止濃度 (MIC) の分布

投与開始時に分離され MIC が測定された全分離菌 (Fig. 3), *S. aureus* (Fig. 4) および CNS (Fig. 5)

Table 6. Overall efficacy in each disease group

Group	Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate ¹⁾ (%)	U-test (Bonferroni correction)
			excellent	good	fair	poor		
II	SY 5555	40	20	16	4	0	90.0	NS
	cefactor	41	19	19	0	3	92.7	
III	SY 5555	14	6	6	2	0	85.7	NS
	cefactor	12	6	4	2	0	83.3	
IV	SY 5555	34	22	11	1	0	97.1	NS
	cefactor	38	21	13	4	0	89.5	
V	SY 5555	57	27	21	4	5	84.2	NS
	cefactor	59	21	33	3	2	91.5	

¹⁾(excellent+good)/no. of patients

Table 7. Overall safety

Drug	No. of patients	Overall safety				U-test
		safe (safety rate) ¹⁾	relatively safe	uncertain	not safe	
SY 5555	149	130 (87.2%)	7	9 (12.8%)	3	p=0.063
Cefactor	153	143 (93.5%)	5	4 (6.5%)	1	

¹⁾ safe/no. of patients

Table 8. Clinical usefulness

Drug	No. of patients	Clinical usefulness				Usefulness rate ¹⁾ (%)	U-test
		remarkably useful	useful	fairly useful	not useful		
SY 5555	149	70	55	16	8	83.9	p=0.848
Cefactor	152	65	70	9	8	88.8	

¹⁾(remarkably useful+useful)/no. of patients

のいずれについても、MICの分布において両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。全分離菌212株に対するSY 5555のMICは0.05~>100 µg/mlに分布し、そのピークは0.10 µg/mlでMIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ0.10 µg/ml, 0.78 µg/mlであった。CCLのMICは0.05~>100 µg/mlに分布し、そのピークは0.78 µg/mlでMIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ0.78 µg/ml, 25 µg/mlであった。

S. aureus 77株に対するSY 5555のMICは0.10 µg/mlにピークを有し、MIC₅₀およびMIC₉₀はいずれも0.10 µg/ml, CCLのMICは1.56 µg/mlにピーク

を有し、MIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ1.56 µg/ml, 3.13 µg/mlであり、SY 5555が16~32倍優れたMICを示した。また投与前に分離された*S. aureus*のうちoxacillinのMICが4.0 µg/ml以上のいわゆるmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)⁷⁾は5株(SY 5555群2株, CCL群3株)が分離され、分離頻度は6.5%であった。

CNS 56株に対するSY 5555のMICは0.05 µg/mlにピークを有し、MIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ0.05 µg/ml, 0.20 µg/ml, CCLのMICは0.39~0.78 µg/mlにピークを有し、MIC₅₀およびMIC₉₀はそれ

Table 9. Overall efficacy classified by microorganisms

Organism	Drug	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate ¹⁾ (%)	U-test (Bonferroni correction)	
			excellent	good	fair	poor			
Monomicrobial	<i>S. aureus</i>	SY 5555	33	17	13	2	1	90.9	NS
		cefaclor	35	14	17	2	2	88.6	
	CNS	SY 5555	33	14	11	6	2	75.8	NS
		cefaclor	27	10	16	1		96.3	
	Others	SY 5555	25	14	10	1		96.0	NS
		cefaclor	24	10	12	2		91.7	
Subtotal	SY 5555	91	45	34	9	3	86.8	-	
	cefaclor	86	34	45	5	2	91.9		
Polymicrobial	<i>S. aureus</i> with others	SY 5555	7	3	4			7/7	- ²⁾
		cefaclor	8	5	2	1		7/8	
	CNS with others	SY 5555	3		3			3/3	- ²⁾
		cefaclor	2	1	1			2/2	
	Others	SY 5555	3	3				3/3	- ²⁾
		cefaclor	4	2	2			4/4	
	Subtotal	SY 5555	13	6	7			100	-
		cefaclor	14	8	5	1		92.9	
	Total	SY 5555	104	51	41	9	3	88.5	-
		cefaclor	100	42	50	6	2	92.0	

CNS: coagulase-negative staphylococci

¹⁾(excellent+good)/no. of patients²⁾ statistical test was not performed because of small sample size

Table 10. General improvement rate

Evaluation Day	Drug	No. of patients	General improvement						###, ## (%)	≥# (%)	U-test	90% Confidence interval	
			###	##	#	+	0	×				lower (%)	upper (%)
5	SY 5555	128	20	35	55	11	3	4	43.0	85.9	p=0.240	-3.9	12.5
	cefaclor	136	12	41	58	18	3	4	39.0	81.6			
Final	SY 5555	145	61	49	24	7	1	3	75.9	92.4	-	-	
	cefaclor	149	54	54	30	6	2	3	72.5	92.6			

###: cured, ##: remarkably improved, #: improved, +: fairly improved, 0: unchanged, ×: aggravated

それぞれ 0.78 µg/ml, 1.56 µg/ml であり, SY 5555 が 8~16 倍優れた MIC を示した。

11. 細菌学的効果

SY 5555 群 93.5% (87/93), CCL 群 89.8% (79/88) の菌消失率であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 12)。

疾患群別の細菌学的効果を Table 13 に, また菌種別の細菌学的効果を Table 14 に示した。 *S. aureus*

感染例 (単独菌感染ならびに複数菌感染) における菌消失率は SY 5555 群 91.2% (31/34), CCL 群 86.8% (33/38) であった。

別に, 交代分離菌の出現例を Table 15 に示したが, 出現頻度において両薬剤群間に有意差は認められなかった。

12. 副作用

Table 16 に副作用の発現例を示した。発現頻度に

Table 11. General improvement rate in each disease group

Group	Evaluation day	Drug	No. of patients	General improvement						≡≡ (%)	≥≡ (%)	U-test (Bonferroni correction)
				≡≡	≡	≡	+	0	×			
II	5	SY 5555	35	5	9	17	3	0	1	40.0	88.6	NS
		cefaclor	36	6	11	13	3	1	2	47.2	83.3	
	final	SY 5555	40	15	15	8	2	0	0	75.0	95.0	
		cefaclor	41	14	15	9	0	1	2	70.7	92.7	
III	5	SY 5555	12	3	5	2	2	0	0	66.7	83.3	NS
		cefaclor	10	0	4	6	0	0	0	40.0	100	
	final	SY 5555	14	9	2	1	2	0	0	78.6	85.7	
		cefaclor	12	6	2	3	1	0	0	66.7	91.7	
IV	5	SY 5555	29	8	5	13	3	0	0	44.8	89.7	NS
		cefaclor	36	4	14	12	5	1	0	50.0	83.3	
	final	SY 5555	34	16	11	7	0	0	0	79.4	100	
		cefaclor	38	18	10	7	3	0	0	73.7	92.1	
V	5	SY 5555	52	4	16	23	3	3	3	38.5	82.7	NS
		cefaclor	54	2	12	27	10	1	2	25.9	75.9	
	final	SY 5555	57	21	21	8	3	1	3	73.7	87.7	
		cefaclor	58	16	27	11	2	1	1	74.1	93.1	

≡≡: cured, ≡≡: remarkably improved, ≡: improved, +: fairly improved, 0: unchanged, ×: aggravated

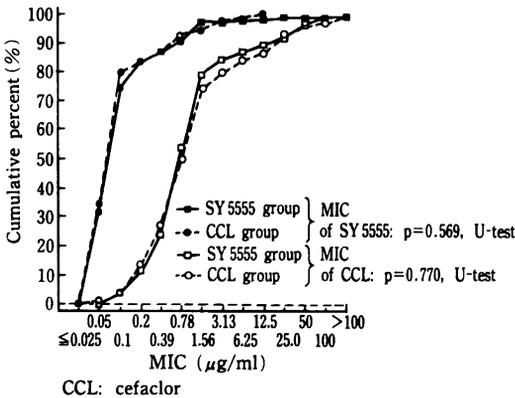


Fig. 3. Sensitivity distribution of all isolated organisms (10^6 CFU/ml)

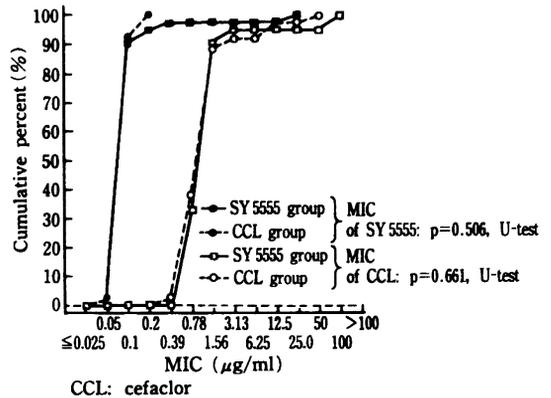


Fig. 4. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (10^6 CFU/ml).

において両薬剤群間に有意差は認められなかった。投与中止例はSY 5555群 5.3% (8/150), CCL群 2.6% (4/153)であった。症状の程度は、いずれも軽症ないし中等症であった。内容は消化器症状が主なものであり、臨床的特に問題となるようなものはなかった。

13. 臨床検査値異常

Table 17に臨床検査値異常変動の発現例を示した。発現頻度はSY 5555群 3.4% (5/149), CCL群 4.6% (7/153)であり、いずれも臨床的特に問題となるようなものはなかった。

III. 考 察

本二重盲検比較試験においてCCLを対照薬とした

理由は、この薬剤が SY 5555 と類似した抗菌スペクトルを有し、皮膚科領域でも汎用されその有効性と安全性が確立しているからである。また、用法・用量も SY 5555 に近い。近年実施された皮膚科領域での他剤

の二重盲検比較試験における CCL の本試験の対象疾患群（第 II～V 群）に対する有効率も、79.5%¹⁾、89.3%²⁾であり対照薬とするに十分であると思われる。

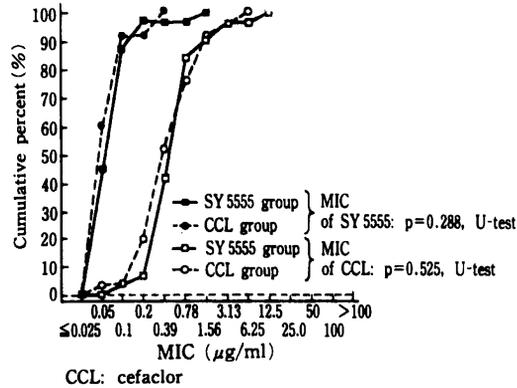


Fig. 5. Sensitivity distribution of coagulase-negative staphylococci (CNS) (10^6 CFU/ml).

SY 5555 の皮膚科領域における後期臨床第 II 相試験では、1 日投与量 300~900 mg において臨床効果ならびに皮膚内移行性が検討された³⁾。その過程において 90.5% (67/74) の有効率を得、投与量間の有効率には大きな差はないと考えられた。副作用は 11.8% (9/76) に、主として下痢・軟便などの消化器症状がみられたが重篤なものはなかった。1 日投与量別の副作用発現率は、300 mg で 33.3% (1/3)、450 mg で 7.4% (2/27)、600 mg で 11.1% (3/27)、900 mg で 15.8% (3/19) であった。また、皮膚内濃度は 150 mg 内服で 0~0.24 $\mu\text{g/g}$ 、200 mg 内服で 0~0.44 $\mu\text{g/g}$ 、300 mg 内服で 0~0.59 $\mu\text{g/g}$ であり用量依存性的と考えられた。一方、基礎試験での結果から、皮膚感染症のもっとも重要な原因菌である *S. aureus* に対する本薬の MIC は methicilin-susceptible *S. aureus* (MSSA)

Table 12. Bacteriologic response

Drug	No. of patients	Bacteriologic response			Eradication rate ¹⁾ (%)	Fisher's exact test
		eradicated	decreased or partially eradicated	persisted		
SY 5555	93	87	2	4	93.5	p=0.425
Cefaclor	88	79	0	9	89.8	

¹⁾ eradicated/no. of patients

Table 13. Bacteriologic response in each disease group

Group	Drug	No. of patients	Bacteriologic response			Eradication rate ¹⁾ (%)	Fisher's exact test (Bonferroni correction)
			eradicated	decreased or partially eradicated	persisted		
II	SY 5555	30	27	1	2	90.0	NS
	cefaclor	31	28	0	3	90.3	
III	SY 5555	10	10	0	0	100	— ²⁾
	cefaclor	9	8	0	1	8/9	
IV	SY 5555	12	10	1	1	83.3	— ²⁾
	cefaclor	8	7	0	1	7/8	
V	SY 5555	41	40	0	1	97.6	NS
	cefaclor	40	36	0	4	90.0	

¹⁾ eradicated/no. of patients

²⁾ statistical test was not performed because of small sample size

Table 14. Bacteriologic response classified by microorganisms

Organism	Drug	No. of patients	Bacteriologic response			Eradication rate ¹⁾ (%)	Fisher's exact test (Bonferroni correction)
			eradicated	decreased or partially eradicated	persisted		
<i>S. aureus</i>	SY 5555	29	28		1	96.6	NS
	cefaclor	32	27		5	84.4	
<i>S. aureus</i> with others	SY 5555	5	3	2		3/5	— ²⁾
	cefaclor	6	6			6/6	
CNS	SY 5555	30	28		2	93.3	NS
	cefaclor	23	22		1	95.7	
CNS with others	SY 5555	3	2		1	2/3	— ²⁾
	cefaclor	2	2			2/2	
Others (monomicrobial)	SY 5555	23	23			100	NS
	cefaclor	22	19		3	86.4	
Others (polymicrobial)	SY 5555	3	3			3/3	— ²⁾
	cefaclor	3	3			3/3	

CNS: coagulase-negative staphylococci

¹⁾ eradicated/no. of patients²⁾ statistical test was not performed because of small sample size

Table 15. New organisms isolated after treatment

Drug	No. of patients	Isolates		χ^2 -test
		before	after	
SY 5555 7/93 (7.5%)		<i>S. epidermidis</i>	<i>S. marcescens</i>	p=0.618
		<i>E. avium</i>	<i>Aeromonas</i> sp.	
		<i>E. coli</i>	<i>E. faecium</i>	
		<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	
			<i>E. coli</i>	
		<i>S. aureus</i>	<i>E. aerogenes</i>	
		<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. capitis</i>	
		<i>S. aureus</i>	<i>P. magnus</i>	
		<i>C. xerosis</i>	<i>S. epidermidis</i>	
			<i>S. agalactiae</i>	
Cefaclor 5/88 (5.7%)		<i>S. epidermidis</i>	<i>S. intermedius</i>	
		<i>S. epidermidis</i>	<i>E. aerogenes</i>	
		CNS	<i>A. calcoaceticus</i>	
		<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
		<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	
		<i>S. epidermidis</i>	<i>P. magnus</i>	

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 16. Adverse reactions

Drug	Total no. of patients evaluated	No. of patients with adverse reaction	Patients with adverse reaction						Fisher's exact test
			sex	age (yrs)	symptoms	severity	relation to test drug	administration	
SY 5555	150	15 (10.0%)	M	30	diarrhea	moderate	probable	withdrawn	p=0.133
			F	62	diarrhea	moderate	possible	continued	
			F	18	diarrhea	moderate	probable	withdrawn	
			F	27	diarrhea	mild	possible	continued	
			F	48	diarrhea	moderate	probable	withdrawn	
			M	34	diarrhea	mild	possible	continued	
			F	41	diarrhea	moderate	definite	withdrawn	
			M	33	diarrhea	moderate	probable	continued	
			M	38	loose stool	mild	probable	continued	
			M	38	loose stool	moderate	possible	continued	
			M	52	stomachache	mild	definite	withdrawn	
			F	20	nausea	moderate	possible	withdrawn	
			F	77	edema of lower extremities	mild	possible	continued	
			F	39	facial edema	mild	probable	continued	
F	68	abdominal fullness	moderate	probable	withdrawn				
Cefaclor	153	8 (5.2%)	M	21	diarrhea	moderate	definite	continued	p=0.133
			F	22	diarrhea	moderate	probable	withdrawn	
			M	59	loose stool	mild	probable	continued	
			M	75	loose stool	mild	probable	termination	
			F	39	nausea · loose stool	moderate	possible	withdrawn	
			M	27	stomachache	moderate	possible	withdrawn	
			F	51	fatigability	mild	possible	continued	
			M	40	weakness	mild	possible	withdrawn	

Table 17. Abnormal laboratory findings

	SY 5555	Cefactor
Total no. of patients evaluated	149	153
No. of patients with abnormal laboratory findings	5 (3.4%)	7 (4.6%)
Eosino ↑	[6.0→13.0*]	continued
T-Bil ↑	[0.8→ → 1.6*]	continued
urinary protein ↑	[+ → → + +*]	withdrawn
GOT ↑	[16→ → 66*]	continued
GPT ↑	[31→ → 44*]	continued
WBC ↓	[4,600→ → 3,100*]	→ 3,100*
Seg ↓	[60.0→ → 34.0*]	→ 43.0*
Lym ↑	[36.0→ → 60.0*]	→ 46.0*
GOT ↑	[87*→ → 224*]	→ 188*
GPT ↑	[55*→ → 108*]	→ 109*
Parameters [before→during→after] →follow up (*abnormal value)		
Administration		
WBC ↑	[6,100→ → 10,100*]	→ 4,500
Mono ↑	[7.0→ 8.0* → 13.0*]	continued
GOT ↑	[22.0→ → 36.0*]	continued
GOT ↑	[28.0→ → 44.0*]	continued
BUN ↑	[17.9→ → 22.7*]	continued
GOT ↑	[24.0→ → 68.0*]	continued
GPT ↑	[46.0*→ → 100*]	continued
Mono ↑	[5.0→ 11.0*]	continued
T-Bil ↑	[0.7→ 1.2*]	continued
D-Bil ↑	[0.2→ 0.3*]	continued

で $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ である¹⁰⁾。この抗菌力と上記の皮膚内移行性を勘案すると、200~300 mg 1日3回の用法・用量で十分な臨床効果が期待された。しかし、200 mg 1日3回内服時の有効率が92.6% (25/27)と高かったこと、また、消化器症状の副作用発現等、安全性を考慮するとSY 5555 1日600 mg分3を本試験の用法・用量とするのが適当と考えられた。

対象疾患は、皮膚科領域感染症の臨床試験に際し用いられる6群⁹⁾のうち、第II群(癬、癬腫症、癩)、第III群(伝染性膿痂疹)、第IV群(蜂巣炎、丹毒、表在性リンパ管(節)炎)、第V群(皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染粉瘤)とした。第II群は*S. aureus*による代表的な急性皮膚感染症である。第III群は*S. aureus*ときに*Streptococcus pyogenes*による表在性の感染症であるが、通常は小児の疾患であり、成人にもみられるものの真の膿痂疹でないものが試験対象に組み入れられる可能性がある。しかし、よい症例が集まれば適切な抗菌薬に速やかに反応することから、あえて対象疾患とした。第IV群は*S. aureus*、*S. pyogenes*等による原因菌の検索が困難な疾患であるが、適切な抗菌薬に速やかに反応することから対象疾患とした。第V群は一次性感染症ではなく、毛包の閉塞病変などが先行する疾患であり、外科的処置を必要とすることが多いが、比較的頻度の高い疾患で日常診療においてしばしば抗菌薬の治療が行われるものであるため本試験の対象疾患とした。

本試験に組み入れられた症例は323例(SY 5555群161例、CCL群162例)で比較解析するのに十分であった。背景となる諸因子には両薬剤群間に有意な偏りはなく、比較解析に支障はなかった。

全体の臨床効果はSY 5555群89.0%、CCL群90.7%の有効率であり、SY 5555の成績はCCLと比較し「同等」と検証された。各疾患群別の臨床効果は群別にばらつきがあるが、両薬剤群間の差は有意ではない。しかし、第IV群でSY 5555群97.1% (33/34)、CCL群89.5% (34/38)、第V群でSY 5555群84.2% (48/57)、CCL群91.5% (54/59)という有効率をみると、第IV群のようにびまん性の深在性感染症で薬剤が容易に病巣部に浸透する病変ではSY 5555はその抗菌力を十分に発揮し得るが、薬剤の組織浸透の比較的困難と思われる第V群ではSY 5555の有効率がやや低くなったと考えることができるかもしれない。最近のcefditoren pivoxil (CDTR-PI) vs CCLの比較試験¹¹⁾は第II群と第IV群を対象疾患として実施されたが、その際の有効率はCDTR-PI群97.3%、CCL群90.3%であった。本試験の第II群、第IV群の症例

を合計して有効率を計算すると、SY 5555 群 93.2% (69/74), CCL 群 91.1% (72/79) となる。

地域差, 病院差はあるが, 現在, 皮膚科領域感染症から分離される *S. aureus* の 20~40% が MRSA である¹²⁾。本試験で分離された MRSA は *S. aureus* 77 株中 5 株 (6.5%) と低い割合であったが, SY 5555, CCL とともに MRSA に対する効力は弱いことから両薬剤を比較検討するには都合のよいことであった。細菌学的効果における SY 5555 の成績は CCL と比較し有意差はなかった。*S. aureus* は SY 5555 群で 34 株中 2 株が存続し 1 株が減少した。CCL 群では 38 株中 5 株が存続した。これは, 本試験で分離された *S. aureus* に対する MIC が, SY 5555 では分布のピークが 0.10 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し, CCL では分布のピークが 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で, 両薬剤間に 16~32 倍の差がある点に関係しているのかもしれない。

投与開始 5 日後の全般改善度の評価は薬剤の効果の速度をみるのに重要である。著明改善以上, 改善以上ともに SY 5555 が CCL より少し優れた改善率を示しており, 検証では「同等」であった。

副作用発現率は SY 5555 群 10.0% (15/150), CCL 群 5.2% (8/153) で SY 5555 群がやや高かったが有意差はなかった。症状は主として消化器症状であったが, SY 5555 の幅広く強い抗菌力が影響していると考えられる。新薬シンポジウムの全科の集計では SY 5555 の 1 日 600 mg 内服時の副作用発現率は 3.8% (25/660) であり, 本試験における発現頻度より低い。副作用の種類はほぼ同様であった。

臨床検査値異常変動においても両薬剤群間で種類, 頻度に差はなく重篤なものはない。

副作用の発現頻度が SY 5555 群でやや高かったために, 概括安全度および有用性において SY 5555 が CCL に比べて少し低い値となったが, 有意差はなかった。

以上の結果より, SY 5555 200 mg 1 日 3 回内服は, 皮膚感染症の治療に際し, CCL 250 mg 1 日 3 回内服

と同等の有効性を有し, 高い安全性および有用性を持つ薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Ishiguro M, Iwata H, Nakatsuka T, Tanaka R, Maeda Y, Nishihara T, Noguchi T, Nisino T: Studies on penem antibiotics I. Synthesis and *in vitro* activity of novel 2-chiral substituted penems. *J Antibiot* 41: 1685~1693, 1988
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 吉長孝二, 末吉俊幸, 菊地康博, 平林 隆, 和田 徹, 杉田 修: 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
- 3) 荒田次郎, 他: 皮膚科領域における SY 5555 後期臨床第 II 相試験. *Chemotherapy* 42 (S-1): 503~522, 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) 嫌気性菌の MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 6) 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案. *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 7) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会: 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法). *Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 8) 荒田次郎, 他: 浅在性化膿性疾患に対する Cefdinir と Cefaclor との二重盲検比較試験成績. *Chemotherapy* 37 (S-2): 1016~1042, 1989
- 9) 荒田次郎, 他: 浅在性皮膚化膿性疾患に対する BMY-28100 と cefaclor の二重盲検比較試験成績. *Chemotherapy* 38: 1119~1146, 1990
- 10) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishihara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M: Studies on penem antibiotics II. *In vitro* activity on SUN 5555, a new oral penem. *J Antibiot* 42: 977~988, 1989
- 11) 荒田次郎, 他: 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
- 12) 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

A multicenter, double-blind, double-placebo comparative study of SY 5555 versus cefaclor in the treatment of skin and skin structure infections

Jiro Arata^{1,2,5)}, Hiroko Kanzaki, Yoshiko Abe
and Rikako Torigoe

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

Akira Ohkawara, Kiyomitsu Yamanaka and Megumi Endo
Department of Dermatology, School of Medicine, Hokkaido University

Hachiro Tagami, Tatsuo Yoshimura and Junya Okuguchi
Department of Dermatology, Tohoku University, School of Medicine

Fujio Otsuka and Hiroshi Fujisawa
Department of Dermatology, University of Tsukuba, School of Medicine

Shotaro Harada, Hiroshi Nakanishi, Masazumi Abe
and Hideshi Torii

Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

Michihito Niimura, Shun-ichi Sawada, Takaoki Ishiji
and Natsuhiko Inoue

Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine

Takako Shishiba and Miyako Kaishima
Department of Dermatology, Japanese Red Cross Medical Center

Yasumasa Ishibashi²⁾, Tetsuya Tsuchida, Kazuhiko Takehara,
Ken Iozumi, Koichiro Nakamura, Takehiko Kaneko,
Motoshi Wakugawa and Takafumi Kadono

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Hisashi Takahashi, Shin-ichi Watanabe²⁾ and Noriko Takahashi
Department of Dermatology, Teikyo University School of Medicine

Takanori Tomizawa, Koji Yamada and Yoshihiro Watabe
Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

Ryuzo Saito, Osamu Urushibata and Yoshitaka Matsuoka
2nd Department of Dermatology, Toho University School of Medicine, Ohashi Hospital

Kuniaki Ohara and Keiko Wagatsuma
Department of Dermatology, Toranomon Hospital

Hiroshi Nakajima and Ken-ichi Denpo
Department of Dermatology, Yokohama City University, School of Medicine

Zenro Ikezawa and Sumi Ohnuma
Department of Dermatology, Yokohama City University, School of Medicine, Urafune Hospital

Yasuhiko Kato, Shinobu Mohri, Hitoshi Komatsu
and Harumi Ishii

Department of Dermatology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

Yoshio Hirai and Yasuhide Takahashi

Department of Dermatology, Yokohama Red Cross Hospital

Shin-ichi Ichiyama

Department of Dermatology, Yokosuka Kyosai Hospital

Hirokazu Yasuno, Ryoji Okuda and Keisuke Konishi

Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Kazuo Yamada

Department of Dermatology, Nantan General Hospital

Yasuo Asada and Hiroshi Hosokawa

Department of Dermatology, Kansai Medical University

Hitoki Iba

Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital

Ichiro Kurokawa and Miyuki Uoi

Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

Michiaki Tanaka

Department of Dermatology, Saiseikai Nakatsu Hospital

Masamitsu Ichihashi, Masato Ueda and Tsutomu Takashima

Department of Dermatology, Kobe University School of Medicine

Shigeo Umemura

Department of Dermatology, Okayama Municipal Hospital

Yoh Nagao

Department of Dermatology, Okayama Red Cross Hospital

Noriko Hirano

Department of Dermatology, Okayama Rosai Hospital

Kaoru Miyoshi and Kozo Gotoda

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Osamu Akagi

Department of Dermatology, Hiroshima City Hospital

Takashi Nakakita

Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

Shoso Yamamoto and Naomasa Niimi

Department of Dermatology, Hiroshima University School of Medicine

Hajime Kodama and Yasuo Yamamoto

Department of Dermatology, Kochi Medical School

Yoshiaki Hori²⁾, Tetsuo Matsuda and Kenji Tashiro

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Shin-ichiro Yasumoto

Department of Dermatology, Kyushu Kosei Nenkin Hospital

Shoji Toshitani, Akitoshi Hatamoto and Ken-ichi Shibue

Department of Dermatology, Fukuoka University, School of Medicine

Hikotaro Yoshida and Takashi Koide

Department of Dermatology, School of Medicine, Nagasaki University

Mitsuyoshi Nakashima³⁾

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Keizo Yamaguchi⁴⁾ and Yoichi Hirakata

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

Fusako Kashitani

Toho University Hospital, Clinical Microbiological Laboratory

¹⁾Chief investigator, ²⁾Evaluation committee member

³⁾Controller, ⁴⁾Bacteriological investigator

⁵⁾Author

A multicenter, double-blind, double-placebo trial was conducted to compare the efficacy and safety of SY 5555, a new oral penem, with cefaclor (CCL) in the management of skin and skin structure infections. Patients, aged more than 15 years, with deep-seated hair structure infections (furuncle, furunculosis, carbuncle), impetigo, deep-seated diffuse infections (erysipelas, cellulitis, lymphangitis, lymphadenitis), and chronic pyodermas (infectious atheroma, hidradenitis suppurativa, miscellaneous abscesses) were enrolled after informed consent had been obtained. Patients assigned to the SY 5555 group received one 200 mg tablet of SY 5555 and one CCL placebo capsule three times a day after meals, and patients assigned to the CCL group received one SY 5555 placebo tablet and one CCL 250 mg capsule three times a day after meals. Patients were treated for 7 days except for those with chronic pyoderma, who were treated for 10 days. Patients were evaluated in terms of clinical efficacy, safety and bacteriologic response. Three hundred twenty-three patients (SY 5555 group, 161 patients; CCL group, 162 patients) were enrolled. The clinical efficacy rates were 89.0% (129/145) for the SY 5555 group and 90.7% (136/150) for the CCL group. Overall general improvement rates on day 5 were 85.9% (110/128) for the SY 5555 group and 81.6% (111/136) for the CCL group. The safety rates were 87.2% (130/149) for the SY 5555 group and 93.5% (143/153) for the CCL group. Adverse reactions were almost all of gastrointestinal origin and were minor in both groups. Abnormal laboratory findings were also all minor in both groups. Bacteriologic response rates were 93.5% (87/93) for the SY 5555 group and 89.8% (79/88) for the CCL group. These differences were not statistically significant. These data suggest that SY 5555 is as effective and safe as CCL in the management of skin and skin structure infections.