

a) 最低値, b) 化学療法開始から1,500/mm<sup>3</sup>以上に回復するまでの期間, c) 変動グラフ上での1,000/mm<sup>3</sup>以下の面積などを比較したところ90.4%の有効率を得た。副作用として発熱および食欲不振を1例ずつ認めたが、いずれも軽度であり、rG-CSFは婦人科癌治療による好中球減少に対してきわめて有用であることが判明した。

#### 4. 再発卵巣癌に対する化療とG-CSF

教室で行っているHigh dose CAP療法は、10コースで終了としている。MCS+high dose CAPを施行した47例のうち治療中、または治療後に再発したものは16例(34%)であった。これらに対しては、second line chemotherapyとしてcisplatin+VP-16, carboplatin+VP-16, carboplatin+CTXなどが行われているが、すでに骨髄抑制の強い例もあり、G-CSFの投与により化療の遂行が可能となる症例も少なくない。

#### 5. Neoadjuvant chemotherapyとG-CSF

進行卵巣癌症例の中には、初回手術時に腫瘍の全摘が困難な症例もあり、その際には初回手術時には腫瘍組織の生検と、腫瘍の広がりを確認するのみにとどめて閉腹する。そしてその後の化療(Neoadjuvant chemotherapy)に期待するわけであるが、当然残存腫瘍量も多く、高単位の化療により短期間に治療し腫瘍量の縮小をはかり、根治術施行にもっていくのが理想である。したがってG-CSFの併用は必須であり、我々もcarboplatin 600 mg/m<sup>2</sup>+CTX 600 mg/m<sup>2</sup>の化療にG-CSFを併用し、無事2コースを終了、腫瘍の縮小をみ、根治手術をなし得た症例を経験した。本症例は初回試験開腹術後19か月を経過したが腫瘍の再発もなく健在である。

以上婦人科癌治療におけるG-CSFの役割を考えると、1) G-CSF投与によりスケジュール通りの化療を行いうる、2) 化療の投与量増加、あるいは投与期間の短縮によりdose intensityを増加させることができ、より高い抗腫瘍効果が期待しうる、などがあげられる。

しかしG-CSFの投与量、投与期間、投与方法など、今後より詳細に検討されなければならない点も多く、さらにはG-CSF併用により、どれだけ予後が改善されるかなど長期的なfollow upと検討が必要である。

## 新薬シンポジウム: S-1108

### はじめに

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

S-1108は、塩野義製薬株式会社研究所で創製された新しいエステル型経口セフェム剤で、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を有するS-1006に加水分解されるプロドラックである。

活性本体であるS-1006は、好気性または嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し、その作用は殺菌的である。特に黄色ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌に対して強い抗菌力を有する点が特徴とされている。ただし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、腸球菌および緑膿菌に対しては、抗菌活性を有しない。

また、各種病原菌による実験的感染治療実験においても優れた治療効果があることが認められている。

本剤は、一般毒性試験、一般薬理試験、生殖・発生毒性試験、変異原性試験、抗原性試験等の前臨床試験および臨床第一相試験の成績から、ヒトでの安全性が確認された。

抗菌特性および体内動態の成績からも臨床的有用性が期待されたので、1989年7月から研究会を組織し、現在まで各科領域において基礎的・臨床的検討が続けられてきた。

### 開発経緯

成定昌幸

塩野義製薬研究所

S-1108は広域スペクトラムのエステル型経口セフェム剤で、ceftibuten (CETB)の3および7位側鎖の化学修飾により広域スペクトラムに改善し、さらに経口吸収性を高めるためピパロイルオキシメチルエステルとしたものである。

S-1108は腸管壁エステラーゼで代謝され、活性体S-1006、ピパリン酸、ホルムアルデヒドが生成する。イヌ3か月反復投与試験でS-1108 400 mg/kg/日経口投与により骨格筋変性がみられた。この原因を探究するため3種の代謝物をイヌに静注したところ、ピパリン酸のみに同質同等の障害がみられ、原因物質を特

定することができた。ラット、イヌ、ヒトでの薬物動態からピバリン酸の消失はイヌではもっとも遅く、ラット、ヒトでは非常に速いことが実証された。イヌでは、ピバリン酸の抱合体は pivaloylglycine, pivaloylglucuronide が主であり、抱合化は遅いので筋肉変性が起こったものと考えられる。これに反し、ヒトでは pivaloylcarnitine への抱合化は速く、ほぼ定量的で、速やかに排泄されるのでより安全であると推定される。ヒトでの安全性は、カルニチン動態から予測されるものと考えている。

## 抗 菌 力

山口恵三

東邦大学微生物学教室

### 1) *In vitro* 抗菌力

エステル型経口セフェム剤 S-1108 の活性体 S-1006 は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌活性を有し、その作用は殺菌的であった。

臨床分離株に対する抗菌力はグラム陽性菌では *Staphylococcus* 属 (MRSA は除く), *Streptococcus* 属 に対し CCL, CFTM, CTM と同等以上であり、口腔連鎖球菌に対し既存のセフェム剤よりすぐれ、AMPC と同等であった。*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *N. gonorrhoeae* など多くのグラム陰性菌に対する抗菌力は CCL, CTM と同等以上であり、CFTM と同等であった。しかし、メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA), *E. faecalis*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱かった。

Cephalosporinase および penicillinase に対する安定性は CCL, CFTM, CTM と同等以上であった。oxyimino-cephalosporinase に対しては他の  $\beta$ -lactamase に比べて、やや不安定であったが、CFTM より安定であった。

S-1006 は *S. aureus* の PBP<sub>s</sub> 2 と 3, *E. coli* の PBP<sub>s</sub> 1a, 1bs, 2 と 3 に強い結合親和性を示した。

### 2) *In vivo* 抗菌力

マウス腹腔内全身感染に対し、S-1108 は *in vitro* 抗菌力を反映した優れた治療効果が認められた。グラム陽性感染に対し、CFTM-PI と同等以上で、CCL と同等の治療効果を示し、グラム陰性感染に対しては CCL, CFTM-PI と同等以上であった。

局所感染に対する治療効果では、白血球減少マウス肺感染モデル (*S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*)、マウス尿路感染モデル (*E. coli*) およびマウス皮下膿

瘍感染モデル (*S. aureus*) に対し S-1108 は CFTM-PI, CCL と同等以上の成績が得られた。

以上の成績より、S-1108 は呼吸器感染症をはじめとする各種感染症に対し、その有効性が期待できると考えられる。

## 吸収・分布・排泄・代謝

柴 孝也

東京慈恵会医科大学第二内科

S-1108 の活性体である S-1006 の吸収・分布・排泄・代謝についての全国 81 の協力機関で検討されたその成績を報告する。

本剤は従来の他エステル型セフェム系抗生物質同様食後投与の方が体内動態は良好でありすなわち ACU が大きく最高血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は空腹時に比して約 1 時間遅れるものの最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) はほぼ同程度であった。単回食後投与時の  $C_{max}$  は約 2 時間後に達し、75, 150, 200 mg 投与でそれぞれ 1.04, 1.82, 2.62  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示し、AUC も 2.91, 5.72, 7.33  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  と用量相関が認められた。なお血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) はいずれの投与量においても約 1 時間であり、尿中排泄率は約 40% (0~24 h) であった。また、反復投与試験 (150 mg  $\times$  3/日, 8 日間) においても血中・尿中での蓄積傾向は認められなかった。本剤と同系統の CFTM-PI との比較では 100 mg 食後投与で  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$  はほぼ同様の成績であったが尿中回収率は約 10% 本剤の方が高かった。

次に本剤の排泄機構についてはプロベネシッドの併用にてその動態の影響を受けることから尿細管分泌の関与が示唆された。特殊病態下での検討においては腎機能低下症例では (150 mg (n=6)) Ccr の低下に応じて  $T_{1/2}$  および AUC は延長することが確認された。また腎機能がほぼ正常な高齢者における体内動態は健康成人に比べ  $T_{max}$  はほぼ同じであったが  $C_{max}$  は高く、 $T_{1/2}$  はやや延長し、尿中回収率は低下する傾向であった。

喀痰中濃度は投与後 2~8 時間に 0.03~0.12  $\mu\text{g/ml}$  の移行を示しており、胆汁中濃度も 100, 200 mg 投与にて投与後 4 時間に 1  $\mu\text{g/ml}$  前後の値を示していた。その他、肺組織、胸水中、前立腺液、皮膚組織、胆嚢組織、産婦人科領域各組織、耳鼻咽喉科領域各組織、抜歯創貯留液中、口腔内嚢胞壁中等の各組織への移行性についても検討されておりいずれも良好な成績を示していた。一方動物実験においてはラット 20 mg/kg 投与で血漿、全血、肺、肝臓、腎臓および皮

膚への移行が良好であった。その他、家兎での皮膚、口腔内、眼組織での移行も他エステル型と同様の成績であった。

代謝については前述のごとく本剤 S-1108 より活性型の S-1006 とピバリン酸とホルムアルデヒドに代謝され排泄される。この代謝物のうちホルムアルデヒドは呼気中に CO<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O として排泄されるが、ピバリン酸は特に人においては体内の L-カルニチンと抱合してピバロイルカルニチンとして尿中に排泄されることが確認されている。そのため体内のカルニチンの欠乏が心配されたが、健常成人を対象とした連投試験において、血中のカルニチン量の減少傾向はなくピバリン酸はその 90% (0~24 h) がピバロイルカルニチンとして尿中に排泄されていた。

以上の検討成績により S-1108 の活性体である S-1108 の体内動態は既存の同系の抗生物質と比較して同等もしくは尿中排泄および胆汁排泄の移行についてはそれ以上の成績であり中等症以下の経口抗生物質が対象のしかも外来中心の各疾患にて十分な効果が期待できる薬剤であることが吸収・分布・排泄・代謝の検討成績より推察された。

## 一般臨床試験

### 1. 内科領域

齋藤 厚

琉球大学第一内科

#### 1) 一般臨床試験

S-1108 は、内科領域感染症 558 例を対象として全国内科 78 機関で検討された。年齢・性別症例数は男性 301 例、女性 257 例で、60 歳以上が約半数を占めていた。

1 日投与量は、300 mg が一番多く、次いで 450 mg、600 mg の順で、いずれも 1 日 3 回、7~14 日間投与された。臨床効果は、内科領域感染症全体として 87.1% の有効率であり、そのうち慢性気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染および肺炎など呼吸器感染症全体として 86.7% と高い有効率が得られた。なお、著効例が多かったことが本剤の特徴である。

細菌学的効果は、*S. aureus* 85.2%、*S. pneumoniae* 95.3%、*H. influenzae* 98.5%、*B. catarrhalis* 100% であり、全体として 87.7% の除菌率であった。本剤は中等症以下の呼吸器感染症に対して 1 回 100~200 mg を 1 日 3 回投与により、優れた有効性と除菌効果が期待できる薬剤である。

#### 2) 用量設定試験

慢性気道感染症（びまん性汎細気管支炎を除く）を対象として、本剤 450 mg/日、600 mg/日 および CFTM-PI 600 mg/日を対照薬に、二重盲検法により用量設定試験を行った。

緑膿菌を除く解析対象例は 46 例であった。委員会および主治医判定における臨床効果はそれぞれ 450 mg 群 85.7%、78.6%、600 群 94.1%、82.4%、CFTM-PI 600 mg 群 73.3%、73.3% の有効率であり、有用率も同様な傾向で 3 群間に有意差は認められなかった。

本剤の慢性気道感染症に対する至適用量は、150 mg×3/日が妥当と考えられた。

## 2. 泌尿器科領域

河田幸道

岐阜大学泌尿器科

### 1) 一般臨床試験

66 施設において総計 649 例について検討が行われ、このうち 585 例を有効性の評価対象とした。1 日投与量は 300 mg がもっとも多く、ついで 450 mg、225 mg の順であった。

単純性膀胱炎 92 例では 97.8% の有効率であり、1 日 150 mg でも全例有効以上の成績が得られ、細菌消失率は 96.1% であった。複雑性尿路感染症 232 例では 75.0% の有効率であったが、カテーテル留置例や複数菌感染例に対する効果は低かった。また 1 日投与量との関係は明確ではなかった。細菌消失率はグラム陽性菌で 69.9%、グラム陰性菌で 82.3%、全体では 78.0% であったが、腸球菌属および緑膿菌の消失率は低かった。性器感染症 167 例では主治医判定による有効率が 86.8% であった。

### 2) 用量設定試験

複雑性下部尿路感染症で、16 歳以上の外来・カテーテル非留置症例を対象として、S-1108 の 100 mg×3、150 mg×3、CFTM-PI の 100 mg×3 の効果を比較したが、3 群の背景因子には有意差を認めなかった。

有効率は S 300 群の 16 例で 93.8%、S 450 群の 15 例で 86.7%、C 300 群の 8 例で 100% であり、また副作用発現率はそれぞれ 0%、4.2%、4.2%、臨床検査の異常値発現率は 5.9%、5.9%、14.3% であり、この結果有用性は S 300 群で最も高く、ついで S 450 群、C 300 群の順となったため、複雑性尿路感染症に対する S-1108 の 1 日投与量は 100 mg×3 が適当と判断した。

## 3. 皮膚科領域

荒田次郎  
岡山大学皮膚科

## 1) 一般臨床試験

全国13施設で185例(評価対象例:179例)を集積し、S-1108の浅在性化膿性疾患に対する有効性を検討した。全体の有効率は87.2% (156/179)であり、疾患群別にみてもI群で78.6% (22/28), II群で88.3% (53/60), III群で100% (5/5), IV群で92.9% (26/28), V群で88.2% (30/34), VI群で82.6% (19/23)といずれにおいても高率であった。1日投与量では大部分を占める225mgと450mgの有効率はそれぞれ86.9% (73/84), 83.3% (60/72)であった。菌消失率は全体で88.9% (120/135)であり、分離頻度の高い*S. aureus*で93.1% (54/58)と高率であった。これらの結果よりS-1108は浅在性化膿性疾患に対して有用な薬剤と考えられた。

## 2) 用量設定試験

S-1108の至適用量を検討するため、II群とIV群を対象として、S-1108 225mg (分3)/日 (S225群), 450mg (分3)/日 (S450群), 対照薬CCL 750mg (分3)/日 (C750群)の3群で二重盲検比較試験を実施した。最終全般改善度の著効率と有効率はS225群で53.8% (7/13)と92.3% (12/13), S450群で50.0% (7/14)と92.9% (13/14), C750群で31.3% (5/16)と93.8% (15/16)であり、著効率でS225群とS450群がC750群に比し高率であったが、3群間に有意差は認められなかった。菌消失率はS225群で90.0% (9/10), S450群で84.6% (11/13), C750群で66.7% (8/12)と3群間に有意差は認められなかった。5日後全般改善度の治癒率はS225群で15.4% (2/13), S450群で28.6% (4/14), C750群で0% (0/16)とS450群は他の2群に比し高率であり、特にC750群に比し優れる傾向( $p=0.079$ )にあった。概括安全度および有用性では3群間に有意差は認められなかった。これらの結果と*S. aureus*に対するS-1006の抗菌力および体内動態を勘案して、浅在性化膿性疾患におけるS-1108の至適用量を150mg×3/日と判断した。

## 4. 外科系まとめ

品川長夫  
名古屋市立大学第一外科

## 1) 外科系まとめ

外科系として外科, 産婦人科, 耳鼻咽喉科, 眼科, 歯科・口腔外科の5領域で907例が集積された。1日投与量は300mg (分3) ついで450mg (分3)が多く, 投与日数は7日をもっとも多かった。各領域別の臨床効果(有効率)は外科(88.5%), 産婦人科(95.5%), 耳鼻咽喉科(78.3%), 眼科(84.0%), 歯科・口腔外科(89.8%)であった。

## 2) 外科領域

外科領域は35機関で157例が集積された。1日投与量は300mg (分3) 104例をもっとも多く, 次に450mg (分3) 投与であった。投与期間は7日間をもっとも多かった。主治医判定による臨床効果は88.5%で特に胆嚢炎・胆管炎, 乳腺炎において高い有効率を示した。分離菌別細菌学的効果はグラム陽性, 陰性の好気性および嫌気性菌に対し, 85.3~89.5%の除菌効果を示し, 本剤の幅広い抗菌スペクトラムと抗菌力の強さを反映したものであった。以上の成績よりS-1108は外科領域感染症に対して1日300mg (分3) 7日間投与で十分な有効性が期待されることが示唆された。

## 追加発言 1) 産婦人科領域

岡田弘二  
京都府立医科大学産婦人科

子宮内感染, 子宮付属器炎, バルトリン腺炎(膿瘍)などの女性性器感染症を主体とする産婦人科領域感染症176例を対象として, S-1108の有効性を検討した。

疾患別有効率は子宮内感染97.4% (74/76例), 子宮付属器炎94.6% (35/37例), バルトリン腺(膿瘍)94.3% (50/53例)など性器感染症に対する有効率は95.8% (160/167例)であった。重症度別臨床効果は軽症で100% (81/81例), 中等症で92.7% (76/82例), 重症で75.0% (3/4例)であった。

菌消失率はグラム陽性菌91.9% (57/62株), グラム陰性菌90.2% (37/41株), 嫌気性菌88.9% (8/9株), 計91.1% (102/112株)であった。

以上の成績より, 中等症以下の性器感染症に対して, S-1108は1回75mg~150mg, 1日3回の投与

により、優れた有効性が得られることが示された。

### 追加発言 2) 耳鼻咽喉科領域

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域感染症における解析対象は278例(委員会判定)で、S-1108の1日投与量は300 mg(分3)または450 mg(分3)が主体であった。

各疾患に対する有効率(委員会判定)は中耳炎に対し67%、外耳炎78%、副鼻腔炎85%、扁桃炎96%であった。

中耳炎に対する有効率は急性、慢性の急性増悪および慢性のいずれの病型においても1日300 mgより450 mg投与の方がより高かった。

中耳炎の*S. aureus* 検出症例において、MICが0.78  $\mu\text{g/ml}$ の症例では1日300 mg、450 mgのいずれの投与でも、有効率はほぼ80%であったが、MICが1.56  $\mu\text{g/ml}$ の症例では450 mg投与の方が明らかに高い有効率であり、特に*S. aureus*の検出頻度の高い中耳炎に対する本剤の投与量は1日450 mgが妥当と考えられた。

### 追加発言 3) 眼科領域

大石正夫

新潟大学眼科

S-1108の眼科領域の臨床的検討を外眼部感染症に対して全国20施設の共同研究を実施し以下の成績を得た。

検討された症例は眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍等の合計55例であり、その内5例は他抗菌剤併用のため有用性より除外とし50例にて以下の解析をした。症例構成は男22(44%)、女28(56%)であり1日投与量は100 mg $\times$ 3が88%と最も多く、次いで150 mg、200 mgの1日3回投与であった。投与期間は1週間以内がほとんどであった。総合臨床効果は著効17、有効25、やや有効5、無効3例でありその有効率は84%であった。また細菌学的には*S. aureus*、*S. epidermidis*等のグラム陽性菌が多く分離同定されており全体の消失率は87.1%であった。

以上の成績により、S-1108の眼科領域の外眼部感染症に対して本剤1回100 mg 1日3回の投与により十分な臨床効果および細菌学的効果が得られるものと考えられた。

### 追加発言 4) 歯科・口腔外科領域

佐々木次郎

東海大学口腔外科

歯科・口腔外科領域感染症217例に、1回75 mg~200 mg、1日3回投与を行い、歯周組織炎91.4%、歯冠周囲炎90.6%、顎炎91.3%の有効率を得た。

これらの疾患により得られた口腔レンサ球菌93株のMIC<sub>90</sub>は0.2  $\mu\text{g/ml}$ 、ペプトストレプトコッカス属43株のMIC<sub>90</sub>は0.05  $\mu\text{g/ml}$ と、最近の抗菌剤の中でももっとも低い数値であり、この抗菌力の強さが高い有効率が得られた理由と考えられた。したがって、本剤は1回100 mg~150 mg、1日3回投与により、歯科・口腔外科領域感染症に対し十分な臨床効果が期待できる有用性の高い薬剤である。

### 5. 副作用

渡辺 彰

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的と方法: エステル型経口セフェム剤S-1108の臨床使用例における副作用を解析したが、本学会の副作用判定基準による判定と主治医判定とが合致しない例が見られたので、判定基準を一部手直しして解析した。すなわち、現在は異常反応への処置がなくとも試験薬剤が中止された場合は全て中等度としているものを、異常反応の治癒・消失までの期間が短いもの(4日以内)を軽度とした。

結果: 全2,380例中80例(3.4%)で91件の臨床的副作用を見たが、他の経口セフェム剤と同等であり、各領域別の発現率も従来と同じ傾向であった。年齢別の発現率に相違はなかったが、年齢の上昇につれて男性で発現率が上昇し、女性で低下する傾向が見られた。消化器症状、過敏症状が多く、2つで81件を占めた。軽度が8割以上を占め、取られた処置では、過敏症状で中止、消化器症状で継続が多かった。過敏症状の発現は投与開始日をもっとも多く、その後減少して5日目以降の発現例はなかった。消化器症状は投与開始翌日をもっとも多いが、1週間を過ぎても出現していた。過敏症状の発現と投与量の多少との相関はなかったが、消化器症状は高用量で出現率が高かった。臨床検査値異常は146例で189件見られたが、好酸球増多45件、GOT上昇42件、GPT上昇58件が多く、他はすべて10件以下であった。同系統薬剤と同

じ傾向であるが、高用量で発現率が若干高くなる傾向が見られた。なお、本剤のピバロイルオキシメチル (POM) エステル部の代謝の影響を見るために CK 値の観察を綿密に行ったが、CK の異常変動は 728 件中 7 例のみであり、GOT・GPT の変動を伴った例はなく、特に問題はないと判断された。

考察: 本剤は 1 日量 100 から 600 mg の投与で、同系統のエステル型経口セフェム剤と同等の安全性を示すことが確認された。なお、今回手直した判定基準では、主治医判定と合致する例が多く見られ、主治医の実感を尊重すべき臨床治験において有用と思われる。

## 6. 泌尿器科領域第 3 比較試験

河田幸道

岐阜大学泌尿器科

複雑性尿路感染症を対象として全国 52 施設において二重盲検比較試験を行った。患者条件は 16 歳以上の外来・カテーテル非留置症例で、5 コ/HPF 以上の膿尿と  $10^4$  CFU/ml 以上の細菌尿を有する症例とした。S-1108, 対照薬としての ceftam pivoxil (CFTM-PI) とも 1 回 100 mg を 1 日 3 回、7 日間投与した後に、UTI 薬効評価基準により臨床効果を判定したが、両剤の特性から腸球菌、緑膿菌分離例を除く症例を主解析対象とすることとした。

総投与症例 282 例中、S-1108 投与群の 112 例と、CFTM-PI 投与群の 110 例を有効性の評価対象としたが、これらの症例の背景因子に関して両群間に有意差を認めなかった。

総合有効率は S-1108 投与群で 77.7%、CFTM-PI 投与群で 67.3% と両群間に有意差を認めなかったが、主解析対象である腸球菌、緑膿菌除外例では、S-1108 投与群で 91.3% と、CFTM-PI 投与群の 72.2% にくらべ有意に高い有効率であった。

細菌学的効果は、グラム陰性菌の消失率が S-1108 投与群で有意に高く、また腸球菌、緑膿菌分離例を除外した場合には、全体としての消失率も S-1108 投与群で 97.1% と、CFTM-PI 投与群の 84.0% にくらべ有意に高かった。

副作用の発現率は S-1108 投与群で 2.9%、CFTM-PI 投与群で 3.6%、臨床検査の異常値発現頻度はそれぞれ 7.6%、7.4% と、いずれにも有意差を認めず、また概括安全度に関しても両群間に有意差を認めなかった。

有効性と安全性とを勘案して判定された有用性は、

全体症例では両群間に有意差を認めなかったが、主解析対象である腸球菌、緑膿菌分離例を除外した症例では S-1108 投与群において有意に高い有用性が認められた。

これらの成績から、S-1108 は適応菌種と患者条件をよくみきわめて使用した場合には、複雑性尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤であると判断された。

## POM エステルのヒトでの安全性

山本貞雄

塩野義製薬研究所

S-1108 はセフェム核 4 位にピバロイルオキシメチル (POM) エステルを有するプロドラック型経口セフェム剤である。吸収過程で S-1108 の POM エステル部から産出したピバリン酸が生体内の L-カルニチンと容易に抱合化し、無毒化されたピバロイルカルニチンになり、尿からほぼ定量的に排出される。

この L-カルニチンは脂肪酸代謝に欠かせない重要な物質である。今回、感染症患者を対象に S-1108 投与によるカルニチン動態ならびに臨床上の安全性を、清水喜八郎教授を座長に、12 の研究施設の協力で検討した。

S-1108 単回投与での代謝物の確認、続いて呼吸器感染症および尿路感染症患 16 名を対象として、S-1108 1 日 300 mg (分 3) 7 日間、600 mg (分 3) 3~7 日間と段階的に行った。分析方法として、遊離カルニチン、アシルカルニチンは enzyme radioassay 法で、ピバロイルカルニチンは HPLC 法で、ピバリン酸は GC 法で行った。

S-1108 1 日 300 および 600 mg (分 3) 3~7 日間投与では血中遊離カルニチンは投与量に応じ減少した。しかし、投与終了後ただちに増加し、3~6 日で前値に復した。血中遊離カルニチンはアシル/遊離カルニチン比と逆相関を示した。この比は腎機能低下患者 (Ccr < 50 ml/min) の 7 日間投与で投与開始後徐々に増加し、5 日目頃にピークに達し (~1.5)、その後減少し始め、投与終了 4 日目頃には投与前値に復帰した。ピバリン酸の主代謝物であるピバロイルカルニチンは尿からほぼ定量的に排泄されたが、腎機能低下患者では血中、尿中でその排泄遅延がみられ、一時的にアシル/遊離カルニチン比を上昇させた。この排泄遅延は糸球体の血流量の低下に起因するものであり、脂肪酸代謝の異常現象に基づくものではないと考えられる。

確認し得た症例においては、自覚的副作用は認められず、またCKおよびアルドラーゼを測定した8症例においても、それらの異常変動は認められなかった。

以上の結果より、“S-1108投与によるカルニチン欠損症と思われる症例は見い出されていない”という結論に達した。

## ま と め

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

1. S-1108は、好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に幅広く強い抗菌力を有し、特に黄色ブドウ球菌(MRSAを除く)に対し優れた抗菌活性を示す、新しい経口用セフェム系プロドラックで

ある。

2. 抗菌力、体内動態および臨床試験の成績より、各種感染症に対して、本剤は1回75~150mg(力価)、1日3回食後投与が標準的な用法・用量と考えられた。

3. 臨床成績は各科領域で示された通りであり、本剤はいずれの領域においても、細菌学的効果と臨床効果のバランスがとれた満足すべき成績が得られたものと考えられる。なお、ブドウ球菌感染症に対しても期待通りの成績が得られた。

4. 安全性は、ヒトにおいて本剤によるとおもわれる特異的または重篤なものは認められず。既存の各種経口セフェム剤とほぼ同質・同等と考えられた。

以上の基礎的・臨床的検討成績から、本剤は各科領域の中等症までの市中感染症に対して、第一次選択の薬剤として位置付けられる。