

## 複雑性尿路感染症に対する S-1108 と ceftoram pivoxil の比較検討

河田 幸道・伊藤 康久

岐阜大学医学部泌尿器科学教室\*

熊本 悦明・広瀬 崇興

札幌医科大学泌尿器科学教室

土田 正義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

阿曾 佳郎・押 正也

東京大学医学部泌尿器科学教室

町田 豊平・小野 寺昭一

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

河村 信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

名出 頼男

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

古澤 太郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

守殿 貞夫・荒川 創一

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森 弘之・公文 裕巳

岡山大学医学部泌尿器科学教室

碓井 亞

広島大学医学部泌尿器科学教室

藤田 幸利

高知医科大学泌尿器科学教室

熊澤 浄一・松本 哲朗

九州大学医学部泌尿器科学教室

野田 進士

久留米大学医学部泌尿器科学教室

大井 好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

上野 一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

\* 岐阜市司町 40

中島 光 好

浜松医科大学薬理学教室

(平成5年6月21日受付・平成5年8月24日受理)

新しく開発された経口セフェム剤 S-1108 の、複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、cefteram pivoxil (CFTM-PI) を対照薬とした二重盲検比較試験を行った。S-1108, CFTM-PI とも 1 回 100 mg を 1 日 3 回、7 日間投薬した後、UTI 薬効評価基準に従って臨床効果を判定したが、両群の背景因子には有意差を認めなかった。総合有効率は S-1108 投与群の 112 例で 77.7%、CFTM-PI 投与群の 110 例で 67.3% と、S-1108 投与群において高い傾向にあった。細菌消失率は S-1108 投与群で 167 株中 83.8%、CFTM-PI 投与群で 171 株中 79.5% と両群間に有意差を認めなかったが、グラム陰性菌の消失率は S-1108 投与群において有意に高かった。副作用は S-1108 投与群では 140 例中 4 例 (2.9%)、CFTM-PI 投与群では 138 例中 5 例 (3.6%)、また臨床検査値の異常変動はそれぞれ 7.6%、7.4% に認められたが、いずれも両群間に有意差を認めず、概括安全度、有用性に関しても両群間に有意差を認めなかった。これらの成績から、S-1108 は尿路感染症の治療において有用な薬剤であり、複雑性尿路感染症においては腸球菌属、緑膿菌以外の細菌が原因となったカテーテル非留置症例など、軽症ないし中等症の尿路感染症を対象とした場合に、本剤の特徴がもっともよく発揮されると考えられた。

**Key words:** S-1108, cefteram pivoxil, 複雑性尿路感染症, 二重盲検比較試験

塩野義製薬㈱研究所で新しく開発された経口セフェム剤 S-1108 は、経口投与後、主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、活性本体である S-1006 となって血中に移行するプロドラッグである<sup>1)</sup>。

S-1006 はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを示すが、その抗菌力は、グラム陽性菌ではメチシリン感性の *Staphylococcus aureus* (MSSA) やコアグラゼ陰性 staphylococci (CNS) に対しては cefaclor (CCL) や cefteram (CFTM) より強いが、メチシリン耐性の *S. aureus* (MRSA) や腸球菌属に対しては、他の経口セフェム剤と同様に弱いとされる。一方グラム陰性菌に対する抗菌力は、CCL や cefotiam (CTM) より優れ、CFTM と同等ないしやや優れるが、緑膿菌に対しては他の経口セフェム剤と同様に弱いとされる<sup>2,3)</sup>。

本剤経口投与後の血中濃度は、約 2 時間後にピークに達し、血中濃度半減期は約 1 時間、尿中回収率は 24 時間までに約 40% と報告されている<sup>4)</sup>。

本剤については 1989 年 7 月から全国規模の研究会在組織され、検討が重ねられてきたが、その成績の概要は第 40 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム<sup>5)</sup>において報告された。尿路感染症に対しては前期第 2 相臨床試験において臨床用量設定のための瀬踏み試験が行われ、さらにその後、後期第 2 相臨床試験において臨床用量検討試験が行われ<sup>6)</sup>、複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床用量が推

定できたので、今回、複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、cefteram pivoxil (CFTM-PI) を対照薬とした二重盲検比較試験を行うこととした。

### I. 対象および方法

#### 1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者条件は UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>7)</sup> に従い、5 コ/HPF 以上の膿尿と  $10^4$  CFU/ml 以上の細菌尿を有する 16 歳以上の症例としたが、本剤が経口剤であることから、カテーテル非留置の外来症例であることも条件に加えた。

また本剤は対照薬の CFTM-PI と同様に、腸球菌属、緑膿菌には抗菌力を示さないため、腸球菌属、緑膿菌分離症例を除いた症例についても解析を行うこととした。

これらの症例は 1991 年 7 月より 1992 年 2 月の間に、治験審査委員会の承認が得られた全国 52 か所の共同研究施設を受診し、本試験の実施にあたり十分な説明を行い、試験参加の同意が得られた症例である。

#### 2. 供用薬剤

被験薬としては S-1108 100 mg を含有するフィルムコーティング錠 (塩野義製薬提供) を、また対照薬としては CFTM-PI 100 mg を含有するフィルムコーティング錠 (富山化学工業提供) を用いた。

対照薬として CFTM-PI を選んだ理由は、被験薬と同系統の経口セフェム剤の中で、CFTM-PI は体内動態、化学構造が類似したエステル型セフェム剤であり、複雑性尿路感染症の主要原因菌が適応菌種として承認され、しかも日常診療において尿路感染症の治療に広く用いられ、その薬効と安全性に対する評価が確定していること、用量検討試験においても CFTM-PI を対照薬として用いていることなどによる。

両剤は外観が異なるため、それぞれのプラセボ錠を用意し、実薬とプラセボ錠とを組み合わせるダブルブリー法を用いることにより、二重盲検法としての適格性を期した。

### 3. 投与量および投与方法

対照薬として選んだ CFTM-PI の複雑性尿路感染症に対する投与量は 1 日 300 mg が一般的であることから、CFTM-PI の投与方法は 1 回 100 mg、1 日 3 回（毎食後）とすることとした。

一方 S-1108 については用量検討試験の結果、総合有効率は S-1108 300 mg 投与群で 16 例中 93.8%、S-1108 450 mg 投与群では 15 例中 86.7% と有意差を認めず、また副作用の発現率も S-1108 300 mg 投与群で 22 例中 0%、S-1108 450 mg 投与群で 24 例中 4.2% と有意差を認めず、概括安全度、有用性に関しても両群間に有意差を認めなかったことから、複雑性尿路感染症に対する S-1108 の臨床用量は 1 日 300 mg（分 3）で十分と判断したことによる。

各群とも 1 回投与分の薬剤（実薬 1 錠とプラセボ 1 錠）を 1 包とし、3 包を 1 日分として 7 日分（21 包）を 1 症例分として 1 箱に収め、薬剤名として「SF-U」と表示し、組番号を付した。薬剤の割り付けは 4 症例分を 1 組とし、各組毎に S-1108 群と CFTM-PI 群が同数となるようにコントローラー（中島光好）が無作為に行い、100 組（400 症例分）割り付けた。なお、目標症例数は 300 例とした。

薬剤は対象患者の受診順に、薬剤番号の若い順に投与することとした。またキーコードは検討期間終了までコントローラーが保管した。

薬剤の含量試験等の製剤試験は、試験開始前と試験終了後に、コントローラーが割り付け後に無作為に抽出した各薬剤について、京都薬科大学微生物学教室（主任：西野武志教授）に依頼して行った。含量試験は両剤とも *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした円筒平板法により行った。

### 4. 尿中分離菌の同定と MIC の測定

尿中の細菌は dip-slide 法（ウリカルト E 使用）により分離し、各施設において 24 時間培養後に菌数を

判定、判定後ただちに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定と MIC の測定に供した。MIC は日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>に従い、S-1006 と CFTM について測定した。

### 5. 臨床効果の判定

7 日間の投薬前後に尿検査、尿培養を行い、UTI 薬効評価基準（第 3 版）に従って総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。この場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や規定どおりに投薬が行われなかった症例などは不完全例として臨床効果の判定から除外した。

これらの不完全例の取り扱い方、また検討条件を満たした症例における臨床効果の判定は、治験総括医師（河田幸道）、コントローラー、細菌学的検討担当者（上野一恵）、および共同研究者の中から選ばれた 7 名の委員（広瀬崇興、押 正也、小野寺昭一、伊藤康久、荒川創一、公文裕巳、松本哲朗）から成る判定委員会において、開鍵前に行った。

また UTI 薬効評価基準による判定とは別に、担当医師が臨床症状や臨床所見の推移を基に、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階に臨床効果を判定した。

### 6. 安全性の検討

臨床効果の判定から除外された症例を含め、検討可能なすべての症例を対象として自・他覚的副作用の検討を行った。また臨床検査値におよぼす影響については、投薬期間の長短を問わず、投薬開始前 3 日以内、および投薬終了後 3 日以内に臨床検査が実施された症例を評価対象として検討した。

副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、UTI 薬効評価基準に従って、担当医師が薬剤との因果関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の 5 段階に判定したが、このうち「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された症例を副作用あるいは臨床検査値異常変動症例とした。

概括安全度は、自・他覚的副作用および臨床検査値におよぼす影響を勘案して、担当医師が「安全」、「ほぼ安全」、「やや問題あり」、「安全ではない」の 4 段階に判定した。この場合、副作用および臨床検査値におよぼす影響の評価対象とした症例のうち、臨床検査の血液、肝、腎機能検査の各 1 項目以上が実施された症例を評価対象とした。ただし、副作用発現症例、臨床検査値異常変動症例はすべて評価対象に加えることと

した。

### 7. 有用性の検討

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が有用性を判定したが、その評価対象は、有効性と概括安全度いずれもの評価対象となった症例とした。ただし副作用または臨床検査値異常変動発現症例は、有効性の評価対象から除外されているも有用性の評価対象には加えることとした。

有用性の判定には、一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ10cmのアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いた。

### 8. 開 鍵

臨床検討期間終了後すべての症例記録用紙を回収し、記載事項を確認したうえで判定委員会において不完全例の決定を行い、検討条件を満たした採用例についてはUTI薬効評価基準に従って臨床効果の判定を行った。これらの判定に対する担当医師の異議がないことを確認したうえでコントローラーがキーコードを開封した。

### 9. 解析方法

開封後の資料の解析は、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において行ったが、検定にはデータの尺度、性質に応じてWilcoxonの順位和検定、 $\chi^2$ 検定あるいは直接確率計算法などを用い、有意水準は両側5%とした。

## II. 成 績

### 1. 供用薬剤の適合性

両薬剤の含量試験の成績は、表示力価に対し試験開始前ではS-1108は100.7%、CFTM-PIは101.5%、また試験終了後ではS-1108は98.7%、CFTM-PIは

99.5%であり、いずれも基準に合致するものであった。またそれぞれのプラセブが錠は実薬をまったく含有しておらず、外観上もたがいに識別不能であることが確認された。この他、確認試験、崩壊試験、含湿度試験の成績もすべて適合していることが確認された。

### 2. 検討症例数

薬剤の投与が行われた症例はTable 1のように全体で282例であったが、不完全例が60例あり、これらを除く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。有効性の評価対象から除外した理由はTable 2に示したが、菌数が $10^4$  CFU/ml未満の症例が41例ともっとも多かった。

自・他覚的副作用は、投薬開始後来院しなかった3例の追跡不能例と、1包のみを服用後注射剤に変更された1例の不適合例を除くS-1108投与群の140例とCFTM-PI投与群の138例を評価対象とした。また臨床検査値におよぼす影響は、1包のみを服用後注射剤に変更された1例の不適合例を除き、投薬開始前3日以内と投薬終了後3日以内に臨床検査が実施されたS-1108投与群の132例とCFTM-PI投与群の122例を評価対象とした。

概括安全度は、自・他覚的副作用、臨床検査値におよぼす影響ともに評価対象とした254例から、血液、肝、腎機能検査のいずれかが実施されなかった12例を除き、一方、臨床検査値におよぼす影響の評価対象からは除外されたが副作用が発現した6例を加えたS-1108投与群の129例とCFTM-PI投与群の119例を評価対象とした。

また有用性は、有効性と概括安全度ともに評価対象とした205例に、有効性の評価対象からは除外された

Table 1. Results of evaluation of S-1108 and ceftam pivoxil in patients with complicated urinary tract infections

No. of patients evaluated for	Treatment group <sup>a)</sup>		Statistical test <sup>b)</sup> ( $\chi^2$ )
	S-1108	CFTM-PI	
Clinical efficacy	112	110	NS (p=0.652)
Clinical adverse reactions	140	138	NS (p=0.134)
Laboratory adverse reactions	132	122	NS (p=0.053)
Global safety	129	119	NS (p=0.079)
Clinical value	109	104	NS (p=0.412)
Total no. of patients	141	141	

<sup>a)</sup> S-1108: S-1108 300 mg group  
CFTM-PI: Ceftam pivoxil 300 mg group

<sup>b)</sup> NS: not significant

$\chi^2$ : chi-square test

Table 2. Reasons for exclusion and drop-outs

	Reason	Treatment group	
		S-1108	CFTM-PI
Exclusion	pyuria less than 5 cells/HPF	2	1
	bacteriuria less than 10 <sup>4</sup> CFU/ml	20	21
	infection by fungi	3	2
	subtotal	25	24
Drop-outs	insufficient no. of doses	4	3
	failure to visit the hospital on the appointed day		2
	failure to return for further visits to the hospital		2
	subtotal	4	7
Total		29	31

CFTM-PI: ceftam pivoxil

が副作用もしくは臨床検査値の異常変動が発現した8例を加えたS-1108投与群の109例とCFTM-PI投与群の104例を評価対象とした。

### 3. 背景因子

有効性の評価対象とした症例における各種背景因子を両群間で比較した成績を一括してTable 3に示したが、いずれの項目に関しても有意差は認められなかった。また原因菌分布に関しても両群間に有意差を認めず、両群ともに*Escherichia coli*がもっとも多く、ついで*Enterococcus faecalis*が多い点でも一致していた。

原因菌に対するS-1006とCFTMのMICは321株について測定されたが、Fig. 1のように、S-1006のMIC (A: B), CFTMのMIC (C: D)のいずれに関しても両群間に有意差を認めなかった。これらの成績から両群はほぼ均質な集団であり、両群の比較は十分に可能と思われた。

### 4. 原因菌に対するMIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中より分離され、MICが測定されたグラム陽性菌145株とグラム陰性菌176株に対するMICはTable 4に示したように、グラム陽性菌に対してはS-1006のMICが僅かに優れており、CFTMのMICとの差は平均0.9管であった。

一方、グラム陰性菌に対する両剤のMICはほとんど同等であり、CFTMのMICが平均0.1管優れているのみであった。このため今回の分離菌全体に対するMICにも両剤間で差はみられず、S-1006のMICが平均0.3管優れているのみであった。

両剤はともにグラム陰性菌に対するMICがグラム陽性菌に対するMICより優れていたが、その差はS-1006では平均3.1管、CFTMでは平均4.1管であった。

またS-1006のMICが50 µg/ml以上の株は、グラム陽性菌では145株中64株(44.1%)、グラム陰性菌では176株中21株(11.9%)、CFTMのMICが50 µg/ml以上の株は、グラム陽性菌では72株(49.7%)、グラム陰性菌では35株(19.9%)認められた。

### 5. 臨床効果

#### 1) 総合臨床効果

UTI薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果はTable 5に示したように、S-1108投与群の112例では著効55例(49.1%)、有効32例(28.6%)、著効と有効をあわせた有効率(以下有効率)は77.7%、CFTM-PI投与群の110例では著効49例(44.5%)、有効25例(22.7%)、有効率67.3%であり、両群間に有意差を認めなかったが、有効率はS-1108投与群において高い傾向を示した。

これをUTI疾患病態群毎に比較すると、第3群、第6群においては有意差を認めなかったが、第4群の有効率はS-1108投与群で86.4%と、CFTM-PI投与群における67.9%の有効率より有意に高かった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿と細菌尿に対する効果の関係はTable 6に示したが、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果のいずれに関しても両群間に有意差を認めなかった。

なお、両剤はともに腸球菌属、緑膿菌に対する抗菌力が弱いため、この両菌種が分離された症例を除いて

Table 3. Background characteristics of the patients

Item	Category	Treatment group		Statistical test <sup>a)</sup>
		S-1108	CFTM-PI	
Sex	male	59	56	NS (E) (p=0.893)
	female	53	54	
Age (years)	16~19	1		NS (W) (p=0.267)
	20~29	3		
	30~39	2	3	
	40~49	4	7	
	50~59	14	21	
	60~69	32	33	
	70~79	38	30	
	80~	18	16	
Underlying disease	benign prostatic hyperplasia	28	21	NS ( $\chi^2$ ) (p=0.936)
	neurogenic bladder	49	50	
	tumor or cancer	14	16	
	calculus	10	10	
	urinary obstruction	5	6	
	other	6	7	
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection group 3	6	9	NS ( $\chi^2$ ) (p=0.633)
	monomicrobial infection group 4	59	53	
	polymicrobial infection group 6	47	48	
Symptom <sup>b)</sup>	+	68	55	NS (E) (p=0.103)
	-	42	54	
Grade of pyuria	±	7	2	NS (W) (p=0.420)
	+	30	24	
	≠	32	43	
	≠≠	43	41	
Grade of bacteriuria	10 <sup>4</sup>	17	18	NS (W) (p=0.991)
	10 <sup>5</sup>	25	18	
	>10 <sup>5</sup>		1	
	10 <sup>6</sup>	16	23	
	10 <sup>7</sup>	53	48	
	≥10 <sup>8</sup>	1	2	

<sup>a)</sup> NS: not significant

$\chi^2$ : chi-square test

W: Wilcoxon rank-sum test

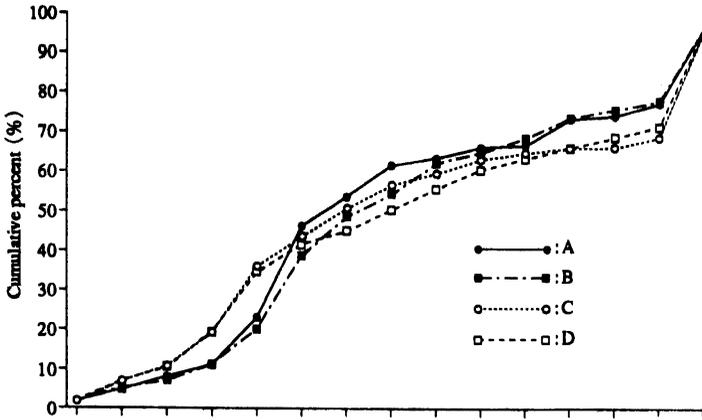
E: exact probability test

<sup>b)</sup> 3 cases have been excluded because of combined use of analgesic antipyretics

CFTM-PI: ceftam pivoxil

臨床効果を比較すると、S-1108 投与群では 80 例中著効 49 例 (61.3%)、有効 24 例 (30.0%)、有効率 91.3%、CFTM-PI 投与群では 72 例中著効 35 例 (48.6%)、有効 17 例 (23.6%)、有効率 72.2% とな

り、有効率は両群ともに上昇したが、S-1108 投与群における上昇の方が著しく、この結果両群の有効率の間に有意差を認めた (p=0.003)。また、総合臨床効果判定の指標とした膿尿および細菌尿に対する効果の



MICs of	Treatment group	MIC (μg/ml)														Total	Statistical test (W) <sup>a)</sup>	Not done	
		≤0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				>100
S-1006	S-1108 :A	1	8	4	5	19	37	12	14	2	5	1	10	2	6	35	161	NS (p=0.471)	6
	CFTM-PI:B	2	6	3	8	13	30	16	10	12	4	5	9	4	3	35	160		11
CFTM	S-1108 :C	3	8	4	15	28	12	12	9	5	6	3	2	1	4	49	161	NS (p=0.885)	6
	CFTM-PI:D	1	10	6	14	25	11	5	9	8	8	6	4	4	5	44	160		11

<sup>a)</sup> W: Wilcoxon rank-sum test. NS: not significant. CFTM: ceftam, CFTM-PI: ceftam pivoxil.

Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates (10<sup>8</sup> CFU/ml).

Table 4. MICs of S-1006 and ceftam for clinical isolates

Organisms	No. of strains	Drug	MIC (μg/ml)				
			range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	geometric mean	mode
GPB <sup>a)</sup>	145	S-1006	≤0.0125~>100	12.5	>100	7.0	>100
		ceftam	≤0.0125~>100	25	>100	11.3	>100
GNB <sup>b)</sup>	176	S-1006	0.025 ~>100	0.39	50	1.2	0.39
		ceftam	≤0.0125~>100	0.2	>100	1.0	0.2
Total	321	S-1006	≤0.0125~>100	0.78	>100	2.7	>100
		ceftam	≤0.0125~>100	1.56	>100	3.0	>100

<sup>a)</sup> GPB: Gram-positive bacteria

<sup>b)</sup> GNB: Gram-negative bacteria

うち、細菌尿に対する効果において、S-1108 投与群の陰性化率は 82.5%と、CFTM-PI 投与群の 65.3%に比べて有意に高かった (p=0.017)。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 7 に示したように、S-1108 投与群から分離された 167 株中 140 株 (83.8%)、CFTM-PI 投与群から分離された 171 株中 136 株 (79.5%) が消失したが、細菌消失率に関して両群間に有意差を認めなかった。

これをグラム陽性菌とグラム陰性菌にわけて検討す

ると、グラム陽性菌の消失率に関しては両群間に有意差を認めなかったが、グラム陰性菌の消失率は S-1108 投与群においては 90.6%と、CFTM-PI 投与群の 76.5%に比べ有意に高かった。

また菌種毎に検討した場合には、両群ともに腸球菌属と緑膿菌の消失率が低く、両菌種を合わせた消失率は S-1108 投与群で 35 株中 45.7%、CFTM-PI 投与群で 44 株中 61.4%と、他菌種の消失率に比べ劣っていた。このため、この両菌種を除いた場合の細菌消失率は、S-1108 投与群で 132 株中 93.9%、CFTM-PI

Table 5. Overall clinical efficacy according to type of infection

Type of infection	UTI grouping	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)	Statistical test <sup>a)</sup>
Monomicrobial infection	group 3	S-1108	6	3	2	1	83.3	W: NS ( $p=0.079$ )
		CFTM-PI	9	1	3	5	44.4	E: NS ( $p=0.287$ )
	group 4	S-1108	59	37	14	8	86.4	W: NS ( $p=0.057$ )
		CFTM-PI	53	26	10	17	67.9	E: * ( $p=0.024$ )
Polymicrobial infection	group 6	S-1108	47	15	16	16	66.0	W: NS ( $p=0.264$ )
		CFTM-PI	48	22	12	14	70.8	E: NS ( $p=0.663$ )
Total		S-1108	112	55	32	25	77.7	W: NS ( $p=0.220$ )
		CFTM-PI	110	49	25	36	67.3	E: NS ( $p=0.098$ )

<sup>a)</sup> W: Wilcoxon rank-sum test

E: exact probability test ( $\geq$  moderate)

NS: not significant

\*: significant at 0.05 level

CFTM-PI: cefteteram pivoxil

Table 6. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Treatment group					
Eliminated	S-1108		55	12	10	77 (68.8)
	CFTM-PI		49	5	14	68 (61.8)
Decreased	S-1108		2	1		3 ( 2.7)
	CFTM-PI					
Replaced	S-1108		5	2	7	14 (12.5)
	CFTM-PI		6		5	11 (10.0)
Unchanged	S-1108		5	3	10	18 (16.1)
	CFTM-PI		7	4	20	31 (28.2)
Effect on pyuria	S-1108		67 (59.8)	18 (16.1)	27 (24.1)	total no. 112 of patients 110
	CFTM-PI		62 (56.4)	9 ( 8.2)	39 (35.5)	
Excellent	S-1108		55 (49.1)	Efficacy rate S-1108 87/112 (77.7%) CFTM-PI 74/110 (67.3%)		
	CFTM-PI		49 (44.5)			
Moderate	S-1108		32 (28.6)			
	CFTM-PI		25 (22.7)			
Poor	S-1108		25 (22.3)			
	CFTM-PI		36 (32.7)			

Wilcoxon rank-sum test

exact probability test

(% cleared, % eliminated)

Effect on pyuria NS ( $p=0.294$ )

NS ( $p=0.683$ )

Effect on bacteriuria NS ( $p=0.131$ )

NS ( $p=0.324$ )

NS: not significant

CFTM-PI: cefteteram pivoxil

Table 7. Bacteriological response to treatment

Isolate <sup>a)</sup>	S-1108			CFTM-PI			Statistical test (E) <sup>b)</sup>	
	No. of strains	eradicated (%)	persisted	No. of strains	eradicated (%)	persisted		
GPB	<i>S. aureus</i>	8	5	3	4	3	1	NS (p=0.321)
	<i>S. epidermidis</i>	14	12 ( 85.7)	2	7	5	2	
	<i>S. haemolyticus</i>	4	3	1	7	7		
	<i>S. hominis</i>	1	1		1	1		
	<i>S. simulans</i>	3	3		1	1		
	<i>Staphylococcus</i> spp.	9	9		2	2		
	<i>S. agalactiae</i>	8	8		7	7		
	<i>Streptococcus</i> spp.	1	1		4	4		
	<i>E. faecalis</i>	23	14 ( 60.9)	9	29	23 ( 79.3)	6	
	<i>E. faecium</i>	3		3	2		2	
	<i>E. avium</i>	1		1	1	1		
	others	7	7		8	7	1	
	subtotal	82	63 ( 76.8)	19	73	61 ( 83.6)	12	
GNB	<i>E. coli</i>	43	43 (100 )		38	35 ( 92.1)	3	* (p=0.017)
	<i>Citrobacter</i> spp.	1		1	10	6 ( 60.0)	4	
	<i>K. pneumoniae</i>	9	9		12	12 (100 )		
	<i>K. oxytoca</i>	4	4		1	1		
	<i>Enterobacter</i> spp.	5	5		6	3	3	
	<i>Serratia</i> spp.	4	3	1	5	3	2	
	<i>P. mirabilis</i>	2	2		2	2		
	<i>P. vulgaris</i>	1	1		2	2		
	<i>M. morgani</i>	3	3		2	2		
	<i>Providencia</i> spp.	2	2		1	1		
	<i>P. aeruginosa</i>	8	2	6	12	3 ( 25.0)	9	
	NF-GNR	3	3		7	5	2	
subtotal	85	77 ( 90.6)	8	98	75 ( 76.5)	23		
Total	167	140 ( 83.8)	27	171	136 ( 79.5)	35	NS (p=0.328)	

<sup>a)</sup> GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

NF-GNR: glucose-nonfermenting gram-negative rods

<sup>b)</sup> NS: not significant

E: exact probability test

\*: significant at 0.05 level

CFTM-PI: ceftemam pivoxil

投与群で 127 株中 85.8%と、ともに上昇した。

なお、投与前に腸球菌属、緑膿菌が分離された症例を除いて検討すると、細菌消失率は S-1108 投与群で 105 株中 97.1%、CFTM-PI 投与群で 100 株中 84.0%であり、S-1108 投与群の方が有意に高かった (p=0)。

MIC と細菌学的効果との関係は Table 8 に示した

が、S-1108 投与群では MIC が 25 µg/ml 以下の株の消失率は高く、118 株中 113 株 (95.8%) が消失しているのに対し、MIC が 50 µg/ml 以上になると消失率は低下し、43 株中 21 株 (48.8%) が消失したのみであり、この間に有意差が認められた (p=0)。

一方 CFTM-PI 投与群でも、MIC が 25 µg/ml 以下の株の消失率は 107 株中 96 株 (89.7%) と高いが、

Table 8-1. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate <sup>a)</sup>	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )															Total		Eradication rate (%)
		$\leq 0.025$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	not done		
GPB	S. aureus	S-1108							1/1							2/5	2/2	5/8	
		CFTM-PI								1/1	1/2				1/1			3/4	
	S. epidermidis	S-1108			2/3			4/4	1/1	1/1	1/1	1/1	3/3		0/1		1/1		12/14
		CFTM-PI						1/1	0/1	1/1	1/2	1/1							5/7
	S. haemolyticus	S-1108							1/1	3/3		1/1	1/1	0/1		1/1			3/4
		CFTM-PI							1/1			1/1	1/1			1/1			7/7
	S. hominis	S-1108							1/1			1/1							1/1
		CFTM-PI																	1/1
	S. simulans	S-1108						2/2	1/1										3/3
		CFTM-PI							1/1										1/1
Staphylococcus spp.	S-1108			1/1	1/1	1/1	1/1	2/2	1/1	1/1	1/1			1/1				9/9	
	CFTM-PI									1/1	1/1							2/2	
S. agalactiae	S-1108	1/1	6/6	1/1														8/8	
	CFTM-PI		7/7															7/7	
Streptococcus spp.	S-1108		1/1	1/1	1/1													1/1	
	CFTM-PI															2/2		4/4	
E. faecalis	S-1108									0/1		1/1	0/1		13/21	1/1		14/23	
	CFTM-PI									1/1					21/26			23/29	
E. faecium	S-1108														0/3			0/3	
	CFTM-PI														0/2			0/2	
E. avium	S-1108			2/2									1/1		0/1			0/1	
	CFTM-PI			1/1														0/1	
others	S-1108		1/1	2/2			1/1											7/7	
	CFTM-PI		2/2	1/1						0/1	1/1		1/1		1/1	2/2	2/2	7/8	
subtotal	S-1108	1/1	7/7	4/4	1/1	3/4	8/8	3/3	5/5	2/2	1/1	4/4	0/1	1/2	16/31	5/5	63/82	76.8	
	CFTM-PI		10/10	1/1	1/1	1/1	1/1	2/3	5/5	4/7	5/5	2/2	1/2	1/1	23/30	5/5	61/73	83.6	
E. coli	S-1108		1/1		2/2	13/13	20/20	3/3	3/3							1/1	43/43	100	
	CFTM-PI				7/8	15/15	8/9	1/1	2/2	0/1						2/2	35/38	92.1	
GNB	Citrobacter spp.	S-1108					2/2	1/1	1/2	0/1				0/1				0/1	
		CFTM-PI									1/1			0/1		1/2		6/10	

<sup>a)</sup> GPB : Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

CFTM-PI: cefteram pivoxil

Table 8-2. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate <sup>a)</sup>	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )																Total	Eradication rate (%)
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	not done			
<i>K. pneumoniae</i>	S-1108																	9/9	100
	CFTM-PI		2/2	1/1	9/9	3/3	3/3	3/3										12/12	
<i>K. oxytoca</i>	S-1108			1/1	1/1	2/2		1/1										4/4	100
	CFTM-PI			1/1	1/1	2/2		1/1										4/4	
<i>Enterobacter</i> spp.	S-1108			1/1	1/1		3/3											5/5	100
	CFTM-PI			1/1	1/1		1/1	0/1	1/1	1/1	1/1			0/2				3/6	
<i>Serratia</i> spp.	S-1108																	3/4	75.0
	CFTM-PI													1/2				3/5	
<i>P. mirabilis</i>	S-1108			1/1	1/1				1/1									2/2	100
	CFTM-PI		2/2	1/1	1/1													2/2	
<i>P. vulgaris</i>	S-1108			1/1	1/1				1/1									1/1	50.0
	CFTM-PI		1/1	1/1	1/1													2/2	
<i>M. morgani</i>	S-1108			1/1	1/1													3/3	100
	CFTM-PI			1/1	1/1	2/2						1/1						2/2	
<i>Providencia</i> spp.	S-1108			1/1	1/1				1/1									2/2	100
	CFTM-PI	1/1																1/1	
<i>P. aeruginosa</i>	S-1108																	2/8	25.0
	CFTM-PI													1/2	1/4			3/12	
NF-GNR	S-1108																	3/3	100
	CFTM-PI																	5/7	
subtotal	S-1108	1/1	5/5	4/4	15/15	29/29	9/9	9/9	9/9	2/2	3/6	1/1	2/4	1/4	1/4	1/1	1/1	77/85	90.6
	CFTM-PI	1/1	8/8	4/4	18/19	37/37	12/12	14/14	2/2	4/5	1/1	7/10	1/2	3/6	17/35	6/6	140/167	83.8	
Total (eradication rate %)	S-1108	10/10	6/6	13/14	25/25	10/11	5/5	6/9	6/8	4/8	6/6	4/4	1/4	3/5	26/44	10/11	136/171	79.5	
	CFTM-PI	(100)	(100)	(92.9)	(100)	(90.9)	(100)	(66.7)	(75.0)	(75.0)	(100)	(100)	(25.0)	(60.0)	(59.1)	(90.9)	(90.9)		

<sup>a)</sup> GNB: Gram-negative bacteria

NF-GNR: glucose-nonfermenting gram-negative rods

CFTM-PI: ceftoram pivoxil

Table 9. Strains<sup>a)</sup> appearing after treatment

Isolate <sup>b)</sup>		Treatment group		Statistical test <sup>c)</sup>
		S-1108	CFTM-PI	
GPB	<i>S. aureus</i>		2	NS ( $\chi^2$ ) ( $p=0.507$ )
	<i>S. epidermidis</i>	1	4	
	<i>S. capitis</i>	1		
	<i>S. cohnii</i>		1	
	<i>S. haemolyticus</i>		1	
	<i>S. saprophyticus</i>	1		
	CNS		1	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2	
	<i>E. faecalis</i>	11	8	
	<i>E. faecium</i>	4	2	
	<i>E. avium</i>	2	2	
	<i>Enterococcus</i> spp.	2	2	
	GPR	1		
subtotal		24	25	NS ( $\chi^2$ ) ( $p=0.707$ )
GNB	<i>C. freundii</i>	1		
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	<i>E. cloacae</i>	1		
	<i>E. aerogenes</i>	1		
	<i>Enterobacter</i> sp.	1		
	<i>M. morgani</i>		1	
	<i>P. rettgeri</i>		1	
	<i>P. aeruginosa</i>	2	2	
	<i>P. cepacia</i>	1		
	<i>P. fluorescens</i>		1	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1		
	<i>X. maltophilia</i>		1	
	<i>F. meningosepticum</i>	1	1	
	<i>Flavobacterium</i> sp.		1	
	<i>A. lwoffii</i>	1		
	<i>Acinetobacter</i> sp.	1		
	<i>A. faecalis</i>	2	1	
<i>A. xylosoxydans</i>	1			
NF-GNR	2	1		
subtotal		17	11	NS ( $\chi^2$ ) ( $p=0.727$ )
Fungi		4	1	
Total		45	37	NS (E) ( $p=1.000$ )
No. of patients in whom strains appeared/Total no. of patients		25/112 (22.3%)	25/110 (22.7%)	

<sup>a)</sup> Regardless of bacterial count

<sup>b)</sup> GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

CNS: coagulase-negative staphylococci

GPR: Gram-positive rods

NF-GNR: glucose-nonfermenting gram-negative rods

<sup>c)</sup>  $\chi^2$ : chi-square test

E: exact probability test

NS: not significant

CFTM-PI: ceftam pivoxil

MICが50 µg/ml以上の株では53株中30株(56.6%)と低下し、やはりこの間に有意差が認められた( $p=0$ )。

### 3) 投薬後出現細菌

投薬後の尿中に新たに出現した細菌は、Table 9に示したようにS-1108投与群では25例(22.3%)から45株、CFTM-PI投与群では25例(22.7%)から37株分離されたが、その出現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。また出現菌種の内訳についても有意差を認めず、両群ともにグラム陰性菌よりグラム陽性菌が多く分離された点でも一致していた。

### 4) 担当医師が判定した臨床効果

担当医師が判定した臨床効果はTable 10に示したように、両群間に有意差を認めず、UTI薬効評価基準により判定した場合とほぼ同等の有効率を示した。

### 6. 安全性

自・他覚的副作用はTable 11のように、S-1108投与群の140例中4例(2.9%)に7件、CFTM-PI投与群の138例中5例(3.6%)に7件認められたが、その発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。

副作用の内訳はS-1108投与群では7件中6件までが消化器系障害であり、またいずれも軽度ないし中等度であったが、4例中3例において投薬が中止された。一方CFTM-PI投与群では消化器系障害は7件中2件のみであり、副作用の種類に関して一定の傾向は認められなかった。また、その程度はすべて軽度あるいは中等度であったが、5例中4例で投薬が中止された。

臨床検査値の異常変動はTable 12のように、S-1108投与群では10例(7.6%)に18件、CFTM-PI投与群では9例(7.4%)に13件認められたが、その発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。

臨床検査値異常の内容としては、両群ともにS-GOT、S-GPTの変動が多かったが、いずれも軽度の

変動であり、また、追跡調査が可能であった症例ではいずれも一過性の変動であった。

概括安全度はTable 13のように両群間に有意差を認めず、「安全」と「ほぼ安全」を合わせた安全率はS-1108投与群で95.3%、CFTM-PI投与群で94.1%であった。

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が判定した有用性は、Fig. 2のように両群間に有意差を認めず、その中央値はS-1108投与群では84.0、CFTM-PI投与群では80.5であった。

### III. 考 察

今回の検討で得られた総合臨床効果は両群間に有意差を認めなかったが、有効率ではS-1108投与群で77.7%と、CFTM-PI投与群の67.3%より高い傾向を示した。

S-1108投与群において得られた有効率77.7%は、一般臨床試験<sup>9)</sup>において、1日300mg(分3)を投薬した際に得られた有効率の145例中75.2%に近似しており、特に今回の対象と同様にカテーテル留置症例を除外した140例中77.9%の有効率とはほとんど一致していた。

一方対照薬として用いたCFTM-PIの複雑性尿路感染症に対する有効率は、開発時の二重盲検比較試

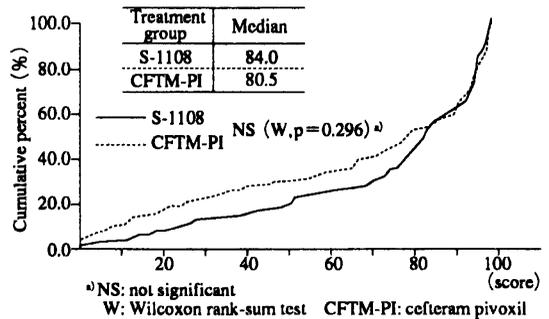


Fig. 2. Clinical value.

Table 10. Clinical efficacy assessed by attending physician

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test <sup>a)</sup>
S-1108	112	58	27	11	16	75.9	W: NS ( $p=0.248$ ) E: NS ( $p=0.232$ )
CFTM-PI	110	51	24	12	23	68.2	

<sup>a)</sup> W: Wilcoxon rank-sum test

E: exact probability test

NS: not significant

CFTM-PI: ceftam pivoxil

Table 11. Clinical adverse reactions

Treatment group	Age (y)	Sex	Type of reaction	Day of appearance	Administration of test drug	Treatment	Day of disappearance	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test (E) <sup>a)</sup>	
S-1108	61	M	stomachache	3	withdrawn	none	0	mild	probable		NS (p=0.749)	
	50	F	stomach discomfort	3	continued	none	18	mild	probable			
	67	M	diarrhea	2	withdrawn	none	3	moderate	probable	4/140 (2.9)		
			epigastric pain	2				moderate	probable			
			thirst	2				moderate	probable			
	79	M	appetite impaired	2	withdrawn	none	5	mild	possible			
			loose stools	2				mild	possible			
	CFTM-PI	59	F	vomiting	0	withdrawn	none	0	moderate	possible		NS (p=0.749)
		48	F	stomach discomfort	0	withdrawn	none	7	moderate	definite		
		78	F	headache	0	withdrawn	none	1	mild	possible		
pollakiuria				0	continued				none	6	mild	
35		M	blood pressure decrease	1	withdrawn	none	3	moderate	definite			
			increased urinary incontinence	3				moderate	definite			
			increased eyestrain	1				moderate	definite			

<sup>a)</sup> E: exact probability test

NS: not significant

CFTM-PI: ceftem pivoxil

Table 12. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age (y)	Sex	Items and changes to abnormal values	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test (E) <sup>a)</sup>	
S-1108	83	M	S-GOT	48→77	possible	10/132 (7.6)	NS (p≒1.000)
			S-GPT	38→60	possible		
	72	M	S-GOT	71→118→26	probable		
			S-GPT	69→106→15	probable		
	67	M	Mono. (%)	6.0→13.0	possible		
	66	M	LDH	333→481→350	probable		
			BUN	15.8→27.5→14.6	probable		
			S-Cr.	1.0→2.6→0.9	probable		
	25	M	CK	42→61→44	possible		
	70	M	Platelet	22.7→41.1	possible		
			S-GOT	18→50	probable		
			S-GPT	19→56	probable		
	77	M	LDH	462→562	possible		
54	M	LDH	455→496	possible			
58	M	Eosino. (%)	5.0→10.0	possible			
81	M	Seg (%)	43→28	possible			
		Mono. (%)	6.0→14.0	possible			
		S-GOT	46→55	possible			
CFTM-PI	48	F	S-GOT	20→60	probable	9/122 (7.4)	NS (p≒1.000)
			S-GPT	19→78	probable		
	52	M	S-GPT	24→51→12	possible		
	65	F	S-GPT	14→50	possible		
	82	M	S-GPT	20→53→17	possible		
			AI-P	304→832→449	possible		
	61	F	WBC	3,400→2,700→3,200	possible		
	78	F	WBC	3,600→2,900→4,400	possible		
			Mono. (%)	6.0→10.0→7.0	possible		
	78	M	K	3.9→3.2	possible		
59	M	Mono. (%)	7.0→13.0	possible			
60	M	S-GOT	55→83	possible			
		S-GPT	83→113	possible			

<sup>a)</sup> E: exact probability test

NS: not significant

CFTM-PI: ceftam pivoxil

験<sup>10)</sup>の成績では、今回と同じ投与量であるが、153例中63.4%であり、今回の成績より若干低くなっている。これは、開発時の比較試験の対象にカテーテル留

置症例が含まれていたためと思われる、このカテーテル留置症例を除外すると、有効率は132例中71.2%となり、今回の成績より若干高くなっている。

Table 13. Global safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost completely safe	Safety somewhat doubtful	Not safe	Safety rate (%) <sup>a)</sup>	Statistical test <sup>b)</sup>
S-1108	129	115	8	6		123/129 (95.3)	W: NS (p=0.525)
CFTM-PI	119	103	9	6	1	112/119 (94.1)	E: NS (p=0.778)

$$^a) \text{ Safety rate (\%)} = \frac{\text{Safe} + \text{Almost completely safe}}{\text{No. of patients evaluated}}$$

<sup>b)</sup> W: Wilcoxon rank-sum test

E: exact probability test ( $\geq$  Almost completely safe)

NS: not significant

CFTM-PI: cefteram pivoxil

またその後、cefditoren pivoxil の開発時に行われた二重盲検比較試験<sup>11)</sup>では、カテーテル留置症例と緑膿菌分離症例を除外して行われているが、対照薬として用いられたCFTM-PI 1日300mg(分3)の有効率は101例中73.3%であり、今回の成績より若干高くなっている。そこで今回の成績から緑膿菌分離症例を除外すると、有効率は98例中72.4%となり、両者はきわめて近似した有効率となる。これらのことから今回得られた成績は、S-1108投与群、CFTM-PI投与群とも、ほぼ妥当な成績と思われる。

尿路感染症中、腸球菌属と緑膿菌に対するS-1006の抗菌力は他のセフェム剤同様弱いことが知られているが、今回の成績でも腸球菌属および緑膿菌分離症例に対する有効率は32例中43.8%と、他菌種が分離された場合の80例中91.3%の有効率に比べ有意に低かった(p=0)。したがってS-1108は、複雑性尿路感染症のなかでも、カテーテル非留置の軽症ないし中等症で、腸球菌属や緑膿菌以外の原因菌による感染症に用いた場合に、その特徴をよく発揮して優れた臨床効果を示すということができよう。

次に細菌学的効果は、S-1108投与群における細菌消失率は83.8%、CFTM-PI投与群では79.5%であり、全体としての細菌消失率に関しては両群間に有意差を認めなかったが、グラム陰性菌の消失率はS-1108投与群で90.6%と、CFTM-PI投与群の76.5%に比べ有意に高かった。

グラム陰性菌に対するS-1006とCFTMのMIC分布がほぼ同等であるにもかかわらず、細菌消失率がS-1108投与群で高かった理由は、臨床的に尿中細菌の消失が期待し難い、S-1006のMICが50 $\mu$ g/ml以上の株の頻度が、S-1108投与群では84株中9株(10.7%)であったのに対し、CFTMのMICが50 $\mu$ g/ml以上の株はCFTM-PI投与群の92株中20株(21.7%)

認められ、S-1108投与群における臨床的耐性菌の頻度が低い傾向(p=0.066)にあったためと考えられる。しかしこのような臨床的耐性菌の頻度の違いは、薬剤投与群に関係なく今回分離されたグラム陰性菌全体としてみた場合にも認められ、S-1006のMICが50 $\mu$ g/ml以上の株は176株中21株(11.9%)、CFTMのMICが50 $\mu$ g/ml以上の株は35株(19.9%)であり、やはりS-1006の臨床的耐性株の頻度が低い傾向にあった(p=0.057)。したがって臨床的耐性株の頻度の違いは、薬剤投与群における偏りではなく、薬剤自体の差であると考えられた。

逆にグラム陽性菌に対しては、MIC分布ではS-1006がCFTMより優れているにもかかわらず、消失率では両群間に有意差を認めなかった。その理由は、臨床的に細菌の消失を期待し難いS-1006のMICが50 $\mu$ g/ml以上の株はS-1108投与群に77株中34株(44.2%)、CFTMのMICが50 $\mu$ g/ml以上の株はCFTM-PI投与群に68株中33株(48.5%)認められたが、その頻度に関して両群間に有意差を認めなかったことにあると思われる。なお、薬剤投与群に関係なく、分離されたグラム陽性菌全体としてみた場合にも、S-1006のMICが50 $\mu$ g/ml以上の株は145株中64株(44.1%)、CFTMのMICが50 $\mu$ g/ml以上の株は72株(49.7%)認められ、両剤に対する臨床的耐性菌の頻度に有意差を認めなかった。

このような両群における細菌学的効果の差が細菌尿に対する効果に影響して、細菌尿不変例がS-1108投与群では112例中18例(16.1%)と、CFTM-PI投与群の110例中31例(28.2%)より有意に(p=0.035)低くなり、これを反映して総合臨床効果における有効率がS-1108投与群においてCFTM-PI投与群より高い傾向を示したものと考えられる。

細菌消失率を菌種別にみた場合、S-1108投与群で

は腸球菌属の消失率が27株中14株(51.9%)と低かったが、S-1108投与群から分離され、S-1006のMICが測定された腸球菌属26株中25株(96.2%)までが50 µg/ml以上であったことから、むしろ当然の結果といえよう。また、薬剤投与群に関係なく、今回分離され、MICが測定された腸球菌属58株全体としてみても、S-1006のMICは58株中53株(91.4%)までが50 µg/ml以上であったことから、腸球菌属はS-1108の適応菌種とはならないものと考えられた。しかし腸球菌属以外のグラム陽性菌の消失率は55株中49株(89.1%)と良好であった。

またグラム陰性菌のなかでは緑膿菌の消失率が低く、8株中2株が消失したのみであったが、S-1006のMICはこの8株中6株までが50 µg/ml以上であった。薬剤投与群に関係なく、今回分離された緑膿菌全体としてみた場合にも、S-1006のMICは20株中13株(65.0%)までが50 µg/ml以上であったことから、緑膿菌もS-1108の適応菌種とはなり難いと思われた。なお、緑膿菌以外のグラム陰性菌の消失率は77株中75株(97.4%)ときわめて高かった。

一方副作用に関しては、自・他覚的副作用の発現頻度に関して両群間に有意差を認めず、S-1108投与群における副作用発現率は2.9%と低率であった。この発現率はS-1108の新薬シンポジウム<sup>12)</sup>で報告された2,380例中80例(3.4%)とほぼ同率ないしわずかに低く、消化器系障害が主体であった点でも一致していた。さらに臨床用量検討試験においても、S-1108 1日300 mg投与群では22例中1例も副作用が認められなかったことから、S-1108は副作用の少ない薬剤であるということができよう。

臨床検査値の異常変動発現率に関しても両群間に有意差を認めず、S-1108投与群では132例中10例(7.6%)に18件の異常変動が認められた。異常変動発現頻度を多数例で検討された検査項目別にみると、GOTが129例中4例(3.1%)でもっとも高く、ついでLDHが122例中3例(2.5%)、GPTが129例中3例(2.3%)の順であり、好酸球増多は98例中1例(1.0%)に認められている。これを新薬シンポジウムにおける報告と比較すると、GOT、GPTの異常はほぼ同率であるが、LDHの異常はやや高く、好酸球増多はやや低率であった。また、CKの上昇(42→61→44)が15例中1例に認められたが、臨床的に問題になるものではなかった。

これらの異常はいずれも軽度ないし中等度であり、また一過性であることから、自・他覚的副作用の発現頻度が低いこととあわせて考えると、S-1108は安全

な薬剤であると考えられ、このことが概括安全度における95.3%という高い安全率として現れたものと思われる。

有効性と概括安全度を勘案して判定した有用性は、有効性においてはS-1108投与群の有効率が高い傾向を示し、概括安全度では両群間に有意差を認めなかったにもかかわらず、有用性では両群間に有意差を認めなかった。

今回の試験では、有用性をアナログスケールで判定したが、本剤の他領域の臨床試験では有用性を「非常に満足」、「満足」、「どちらともいえない」、「不満」、「非常に不満」の5段階で判定している。また、今回の試験では有効性を3段階に、概括安全度を4段階に、いずれも段階的に判定していることから、今回連続量で判定された有用性を他領域同様5段階(20 mm 毎)で判定してみると、S-1108投与群の有用性がCFTM-PI投与群に比べて高い傾向が認められ(p=0.078)、有効性と概括安全度の成績を反映した矛盾のない成績が得られた。

これらの成績から、S-1108は尿路感染症の治療において有用な薬剤であり、複雑性尿路感染症においては腸球菌属、緑膿菌以外の細菌が原因となったカテーテル非留置症例など、軽症ないし中等症の尿路感染症を対象とした場合に、本剤の特長がもっともよく発揮されるものと考えられた。

#### 謝辞

本研究に参加された研究施設および担当医師を以下に示し、深甚なる謝意を表します。

本研究に参加された研究施設および担当医師(敬称略)

札幌医科大学附属病院泌尿器科: 山崎清仁, 市立室蘭総合病院泌尿器科: 丸田 浩, 函館五稜郭病院泌尿器科: 高木良雄, 秋田大学附属病院泌尿器科: 西本正, 市立秋田総合病院泌尿器科: 佐々木秀平, 仙北組合総合病院泌尿器科: 市川晋一, 平鹿総合病院泌尿器科: 蝦名謙一, 東京大学附属病院泌尿器科: 押 正也, 三井記念病院泌尿器科: 山口千美, 都立豊島病院泌尿器科: 岸 洋一, 武蔵野赤十字病院泌尿器科: 仁藤博, 同愛記念病院泌尿器科: 河村 毅, 社会保険埼玉中央病院泌尿器科: 石井泰憲, 東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科: 町田豊平, 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科: 小野寺昭一, 東京共済病院泌尿器科: 斎藤 功, 東海大学附属病院泌尿器科: 木下英親, 田無病院泌尿器科: 田中元章, 藤田保健衛生大学附属病院泌尿器科: 柳岡正範, 平塚市民病院泌尿器科: 鈴木恵三, 岐阜大学医学部附属病院泌尿器科: 伊藤康久,

岐阜市民病院泌尿器科: 土井達朗, 大垣市民病院泌尿器科: 藤本佳則, 上野一哉, 高山赤十字病院泌尿器科: 武田明久, 京都第二赤十字病院泌尿器科: 古澤太郎, 前川幹雄, 神戸大学附属病院泌尿器科: 山下真寿男, 関西労災病院泌尿器科: 広岡九兵衛, 三木市民病院泌尿器科: 近藤兼安, 西脇市立西脇病院泌尿器科: 片岡頌雄, 明石市立市民病院泌尿器科: 松井 隆, 加西市立加西病院泌尿器科: 泉 武寛, 岡山大学医学部附属病院泌尿器科: 小野憲昭, 鳥取市立病院泌尿器科: 早田俊司, 呉共済病院泌尿器科: 西谷嘉夫, 十全総合病院泌尿器科: 那須良次, 広島大学附属病院泌尿器科: 三谷信二, 中国電力株式会社中電病院泌尿器科: 大西喜夫, 広島総合病院泌尿器科: 角井 徹, 高知医科大学附属病院泌尿器科: 谷村正信, 高知県立中央病院泌尿器科: 池 紀征, 九州大学附属病院泌尿器科: 松本哲朗, 九州厚生年金病院泌尿器科: 尾本徹男, 九州労災病院泌尿器科: 伊東健治, 三信会原病院泌尿器科: 山口秋人, 国立福岡中央病院泌尿器科: 加治慎一, 久留米大学附属病院泌尿器科: 植田省吾, 大牟田市立病院泌尿器科: 田中英裕, 鹿児島大学附属病院泌尿器科: 山内大司, 佐賀県立病院好生館泌尿器科: 萱島恒善, 鹿児島県立大島病院泌尿器科: 川原和也, 小林市立市民病院泌尿器科: 水間良裕, 串間市国民健康保険病院泌尿器科: 牧之瀬信一, 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設: 渡辺邦友, 加藤直樹, 浜松医科大学薬理学教室: 中島光好。

#### 文 献

- 1) 久保田忠俊, 石倉公二, 南 恭二, 元川清司, 中清水弘, 田中 守, 三市能之, 羽島 誠: 新経口セフェム S-1108 および関連化合物の合成と構造活性相関。日本薬学会第 111 年会, 東京, 1991

- 2) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, a New Oral Cephem: Antibacterial activity, 29 th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep.17~20, 1989
- 3) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matsuda H: Antibacterial activity of S-1108, a New Oral Cephem antibiotic. 30 th ICAAC, Abstr. No.663, Atlanta, Oct.21~24, 1990
- 4) Nakashima M, Matsuno S, Yoshida T, Kimura Y, Oguma T, Ishii H: Pharmacokinetics and safety of S-1108 in healthy volunteers. 29 th ICAAC, Abstr. No.370, Houston, Sep.17~20, 1989
- 5) 斎藤 篤 (司会): 新薬シンポジウム, S-1108. 第 40 回日本化学療法学会総会 (演), 名古屋, 1992
- 6) 河田幸道, 他 (6 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する S-1108 の臨床用量の検討。Chemotherapy 41 (S-1): 483~498, 1993
- 7) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 8) 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
- 9) 河田幸道: 新薬シンポジウム, S-1108, IV. 臨床, 2. 泌尿器科。第 40 回日本化学療法学会総会 (演), 名古屋, 1992
- 10) 河田幸道, 他 (27 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する T-2588 と Cefadroxil の比較検討。Chemotherapy 34: 908~929, 1986
- 11) 荒川創一, 他 (10 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する ME 1207 と Cefteram pivoxil の二重盲検比較試験。西日泌尿 54: 1418~1434, 1992
- 12) 渡辺 彰: 新薬シンポジウム, S-1108, IV. 臨床, 5. 副作用。第 40 回日本化学療法学会総会 (演), 名古屋, 1992

## Comparative study of S-1108 and ceftoram pivoxil in complicated urinary tract infections

Yukimichi Kawada and Yasuhisa Itoh

Department of Urology, Gifu University School of Medicine,  
40 Tsukasa-machi, Gifu-shi 500, Japan

Yoshiaki Kumamoto and Takaoki Hirose

Department of Urology, Sapporo Medical College

Seigi Tsuchida

Department of Urology, School of Medicine, Akita University

Yoshio Aso and Masaya Oshi

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Toyohei Machida and Shoichi Onodera

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

Isao Saitoh

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Nobuo Kawamura

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

Yorio Naide

Department of Urology, Fujita Health University, School of Medicine

Taro Furusawa

Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

Sadao Kamidono and Soichi Arakawa

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Hiroyuki Ohmori and Hiromi Kumon

Department of Urology, Okayama University Medical School

Tsuguru Usui

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

Yukitoshi Fujita

Department of Urology, Kochi Medical School

Joichi Kumazawa and Tetsuro Matsumoto

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University

Shinshi Noda

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

Yoshitada Ohi

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Kazue Ueno

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

A randomized double-blind comparative study of S-1108, a new oral cephem antibiotic, and ceftoram pivoxil (CFTM-PI) was carried out in the treatment of complicated urinary tract infections. Patients were randomly assigned to receive 300 mg of S-1108 or CFTM-PI a day in 3 divided doses for 7 days. All patients were shown to have pyuria with at least 5 WBCs per high-power field, bacteriuria with at least  $10^4$  CFU per ml of urine and identifiable underlying urinary tract disease. Only outpatients without indwelling catheters aged over 16 years old were enrolled in the study. Overall clinical efficacy was evaluated as "excellent", "moderate" or "poor" on the basis of criteria proposed by the Japanese UTI Committee. Of the 222 patients evaluated for clinical efficacy, 112 patients received S-1108 and 110 received CFTM-PI. No significant differences were observed in the background characteristics of the two treatment groups. The overall efficacy rate of 77.7% obtained

in the S-1108 group was slightly higher than the 67.3% in the CFTM-PI group. Bacteriological eradication rates were 83.8% of 167 strains in the S-1108 group and 79.5% of 171 strains in the CFTM-PI group, with no statistically significant difference. Eradication rates for Gram-negative bacteria in the S-1108 group, however, were significantly higher than in the CFTM-PI group. Clinical adverse reactions were experienced in 2.9% of the patients in the S-1108 group and in 3.6% of the patients in the CFTM-PI group. Laboratory adverse reactions were observed in 7.6% of the patients in the S-1108 group and in 7.4% of the patients in the CFTM-PI group. There were no significant differences between the incidences of either clinical or laboratory adverse reactions in the two treatment groups. Nor were there any significant differences in global safety or clinical value in the two treatment groups. From the results obtained in this study, we concluded that S-1108 is useful in the treatment of complicated urinary tract infections, except those due to *Enterococcus* species or *Pseudomonas aeruginosa* and those associated with indwelling catheters.