

小児感染症患者における S-1108 の安全性およびカルニチン動態

藤井 良知

母子化学療法研究所*

砂川 慶介・横田 隆夫・新田 靖子

国立東京第二病院小児科

秋田 博伸

大和市立病院小児科

岩田 敏

国立麗ヶ浦病院小児科

佐藤 吉壮

富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科

目黒 英典

帝京大学市原病院小児科

佐藤 肇・新納 憲司

大口東総合病院小児科

豊永 義清

山梨赤十字病院小児科

岩井 直一・中村 はるひ

名鉄病院小児科

小林陽之助・木野 稔・東野 博彦

関西医科大学小児科

神谷 齋・北村 賢司

国立療養所三重病院小児科

伊藤 昌男・西川 隆・多田 壽之

丸尾 彰範・山本 貞雄

塩野義製薬研究所

(平成5年3月2日受付・平成5年5月8日受理)

肺炎、気管支炎、咽頭炎等の小児呼吸器感染症患者 21 名 (4~17 歳) を対象に、ピバロイルオキシメチルエステルを有する経口セフェム薬 S-1108 を投与し、血中、尿中の遊離カルニチン、ピバロイルカルニチン、および血漿アシル/遊離カルニチン比の推移を調べた。同時に対照として S-1108 が投与されていない患者 120 名 (男児 63 名、女児 57 名) の血漿遊離カルニチン、総カルニチン濃度を測定し、以下の結果を得た。

1. S-1108 非投与対照患児の血漿遊離カルニチン、総カルニチン濃度は、各々 42.8 ± 9.5 , 54.5 ± 11.8 nmol/ml を得、正常範囲を推定した。
2. S-1108 2~6 mg/kg を 1 日 3 回、4~12 日間投与すると血漿遊離カルニチンは投与量、投与期間に応じて減少した。しかし投与終了後、血漿遊離カルニチンは増加傾向を示し、低投

与量群 (6 mg/kg/日) では3~4日で, 高投与量群 (16~18 mg/kg/日) では1週間前後でそれぞれ正常値に復帰した。特に高投与量群で血漿遊離カルニチン濃度は最大投与前値の約20%まで有意に減少したが, 休薬後数日で投与前値に復帰し, カルニチン動態の可逆性が見出された。

3. 二次性カルニチン欠損症の指標といわれる血漿アシル/遊離カルニチン比は各症例ともほぼ0.5以下で, 投薬前, 投薬中, 投薬後共に大きな変動はみられなかった。

4. S-1108投与全症例に, カルニチン欠損にもとづくと考えられる自他覚的症狀および副作用は観察されなかった。

以上の結果よりS-1108投与にもとづくカルニチン動態に関しては標準用法, 用量の範囲内では安全で, かつ忍容性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: S-1108, 遊離カルニチン, アシル/遊離カルニチン比, ピバロイルカルニチン, カルニチン動態

S-1108は塩野義製薬で開発された新規口セフェム薬で, 消化管からの吸収を高めるため, セフェム核4位のカルボキシル基にピバロイルオキシメチル (POM) 基を導入したエステル型プロドラッグである。本薬は小腸での吸収過程において, 腸管壁エステラーゼにより容易に加水分解され, 活性型のS-1006およびPOM基に由来するピバリン酸, ホルムアルデヒドに代謝される。ピバリン酸は血中でただちにカルニチンと抱合化し, ピバロイルカルニチンとして尿中に排泄される (Fig. 1)¹⁾。

生体内におけるL-カルニチンの役割は長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ搬送し, 脂肪酸からのエネルギーの産生を促進する。一方, アシルCoAの蓄積する代謝疾患では遊離カルニチンの緩衝作用によりアシルカルニチンとして

体外への排泄を助ける働きがある²⁾。それゆえ, カルニチンの欠乏は重大な臨床症状, たとえば筋力低下, 筋萎縮あるいはReye様症候群につながる可能性も否定できない。藤井³⁾はピバリン酸を遊離する活性エステル体抗生物質に対する安全性について種々の提言を行ってきた。

今回, 小児感染症患者を対象に, ピバリン酸を遊離するプロドラッグであるS-1108投与の安全性についてカルニチン動態, 特に血漿, 尿中遊離カルニチン, 血漿アシル/遊離カルニチン比の推移を調べ, 非投与対照群と比較し, その安全性を検討した⁴⁾。

I. 対象と方法

1. 対象

全国10施設 (国立東京第二病院, 大和市立病院,

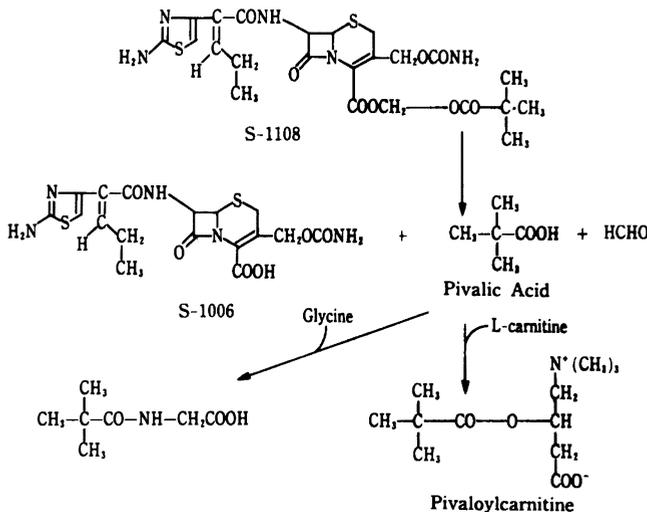


Fig. 1. Metabolism of the pivaloyloxymethyl ester group of S-1108.

国立麗ケ浦病院, 富士重工業総合太田病院, 帝京大学市原病院, 大口東総合病院, 山梨赤十字病院, 名鉄病院, 関西医科大学, 国立療養所三重病院) からなる S-1108 小児科領域カルニチン研究班 (座長: 藤井良知 帝京大学名誉教授) を組織し, S-1108 POM エステルの安全性を検討した。対象は, 上記施設の小児科の外來または入院患者のうち, 平成 2 年 9 月より同 4 年 3 月までの間に informed consent が得られた S-1108 投与の感染症患者 21 名 (男児 15 名, 女児 6 名) で, 年齢は 4~17.4 歳 (平均 9.8 ± 2.9 歳), 体重は 16.5~64.5 kg (平均 30.3 ± 11.2 kg) に分布していた。患者背景を Table 1 に示す。疾患は急性気管支炎 9 例, 急性咽頭炎 5 例, 肺炎, 気管支喘息の二次感染, 急性膀胱炎, 猩紅熱, ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群, 急性咽頭炎+扁桃炎, および上気道感染症各 1 例であり, いずれも軽症ないし中等症の患者であった。

また, 小児患者のカルニチン動態を調べるため, 対照として S-1108 非投与小児患者 120 名 (男児 63 名, 女児 57 名) (保存血漿) についても血漿遊離カルニチン, 総カルニチンを測定した。それら患者の年齢は 0.3~17.3 歳, 体重は 6.0~64.0 kg に分布していた。

2. 投与方法および試料採取

S-1108 1 日量 6~18 mg/kg を 3 回に分けて, 4~12 日間経口投与した。

試料として血液および尿を一定時間毎に採取した。採血は S-1108 投与期間中は投与前および投与翌日から各病日の初回投与直前に, 約 4 ml 採取した。投与終了後は原則として投与終了 1 日後, 2 日後, 3 日後, および 7 日後に 1 日 1 回, 投与期間中とほぼ同時刻に約 4 ml の血液を採取した。血漿を遠心分離後, 測定時まで -70°C 以下で凍結保存した。尿は S-1108 投与期間中は投与前および投与後毎日蓄尿し, 全尿 (1 日量) を計測した上で 5 ml 以上を採取し, それを測定試料とした。投与終了後は採血と同様, 原則として, 投与終了 1 日後, 2 日後, 3 日後, および 7 日後に蓄尿し, 全尿 (1 日量) を計測して 5 ml 以上を採取し, それを測定試料とした。試料は測定まで -70°C 以下で凍結保存した。

3. 分析法

試料 (血漿, 尿) 中の遊離および総カルニチンは Enzyme Radioassay 法¹⁾にて測定し, その測定精度は変動係数 (CV) として血漿中, 尿中試料とも 5%

Table 1. Patient characteristics

Patient no.	Sex	Age	Body weight (kg)	Infectious disease
1	F	11 y	45.8	acute pharyngitis
2	M	7 y 5 m	30.0	scarlet fever
3	F	14 y	64.0	bronchial asthma
4	M	10 y 4 m	26.0	acute pharyngitis, tonsillitis
5	M	6 y 7 m	42.0	acute pharyngitis
6	M	17 y 4 m	16.7	acute bronchitis
7	M	6 y	22.0	acute bronchitis
8	M	10 y	26.0	acute bronchitis
9	F	10 y 2 m	20.0	acute bronchitis
10	F	12 y 10 m	30.0	acute bronchitis
11	M	11 y	35.0	upper respiratory tract infection
12	M	10 y	27.0	pneumonia
13	M	8 y 4 m	25.0	acute bronchitis
14	M	7 y 11 m	25.5	acute bronchitis
15	M	10 y 6 m	28.0	acute pharyngitis
16	F	4 y	16.5	staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS)
17	M	7 y	32.0	acute bronchitis
18	M	10 y	25.0	acute pharyngitis
19	M	10 y 4 m	25.0	acute bronchitis
20	M	10 y 6 m	28.0	acute pharyngitis
21	F	12 y	46.5	acute systitis

であった。ピバロイルカルニチンは HPLC 法^{1,5)} で測定、精度は血漿中 (0~2 nmol/ml の範囲) で 4.5~4.8%, 測定の正確さは理論値に対する bias として 4.3~8.7%, 尿中 (0~200 nmol/ml) の精度は 1.4~10.1%, bias は 8.6~9.8% であった。血漿中、尿中の遊離ピバリン酸は Gas chromatography (GC) 法¹⁾ で測定、血漿中 (0~1.04 $\mu\text{g/ml}$) の精度は 0.9~2.5%, 正確さの bias は -6.2~-12.3% であった。

II. 結 果

1. 小児患者血漿中の遊離カルニチン濃度 (S-1108 非投与)

S-1108 非投与で、外来もしくは入院中の感染症患者 120 名の血漿中遊離カルニチンおよび総カルニチン濃度を Enzyme Radioassay 法で測定した。その結果は Fig. 2 に示すように、総カルニチンおよび遊離カルニチン濃度は正規分布を示し、その平均値はそれぞれ 54.5 ± 11.8 , 42.8 ± 9.5 nmol/ml であった。遊離カルニチンと年齢、もしくは体重との相関関係図を Fig. 3 に示したが、いずれも相関は成立しなかった。

2. S-1108 投与に伴う小児患者の血漿、尿中のカ

ルニチンおよび関連化合物の推移

前述の感染症患者 21 名の血漿中および尿中カルニチン動態を検討するため、遊離カルニチン、アシルカルニチン (総カルニチン-遊離カルニチン) を調べた。また、体液中で生成されるピバリン酸と L-カルニチンの抱合体であるピバロイルカルニチンは HPLC 法で測定した。Fig. 4 に 1 日投与量別に各患者について血漿、尿中の遊離カルニチン、アシルカルニチン、およびピバロイルカルニチン濃度を経日的に図示した。すべての患者の血漿中では S-1108 の投与量に応じた遊離カルニチンの減少が見られ、尿中からはピバリン酸が主にピバロイルカルニチンとして排泄されていることが確認された。血漿中で S-1108 の投与開始から投与終了時までピバロイルカルニチンが検出された。一方、尿中では Enzyme Radioassay 法で測定したアシルカルニチン値は HPLC 法で測定したピバロイルカルニチン値と数例を除き、よく一致した。これらのことは、S-1108 の POM エステルから派生したピバリン酸は体内で L-カルニチンと速やかに抱合化し、無毒化されたピバロイルカルニチンとして尿か

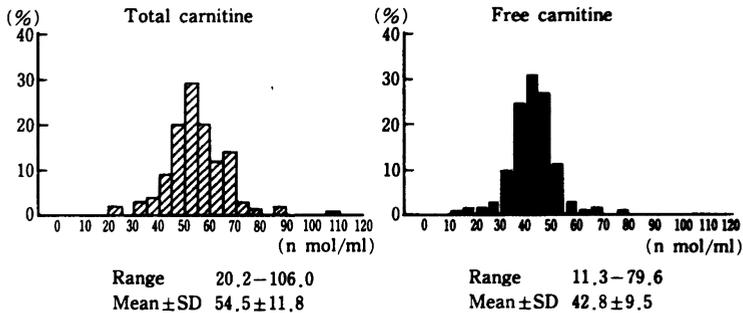


Fig. 2. Histograms of concentrations of total and free carnitine in patients untreated with S-1108.

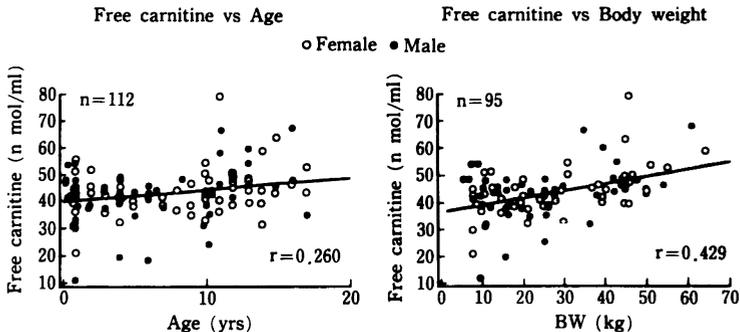


Fig. 3. Concentration of free carnitine vs age and body weight in patients untreated with S-1108.

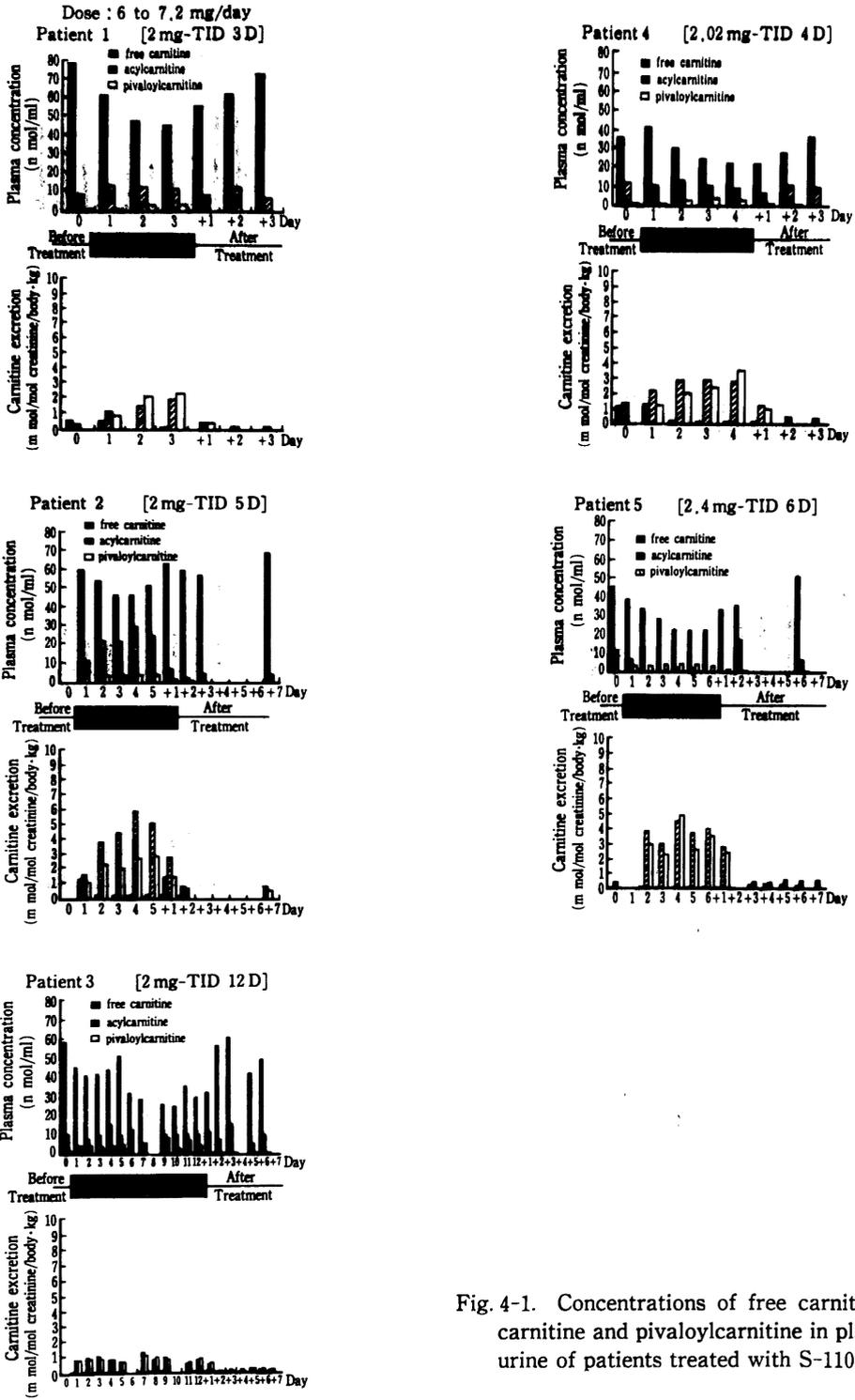


Fig. 4-1. Concentrations of free carnitine, acylcarnitine and pivaloylcarnitine in plasma and urine of patients treated with S-1108.

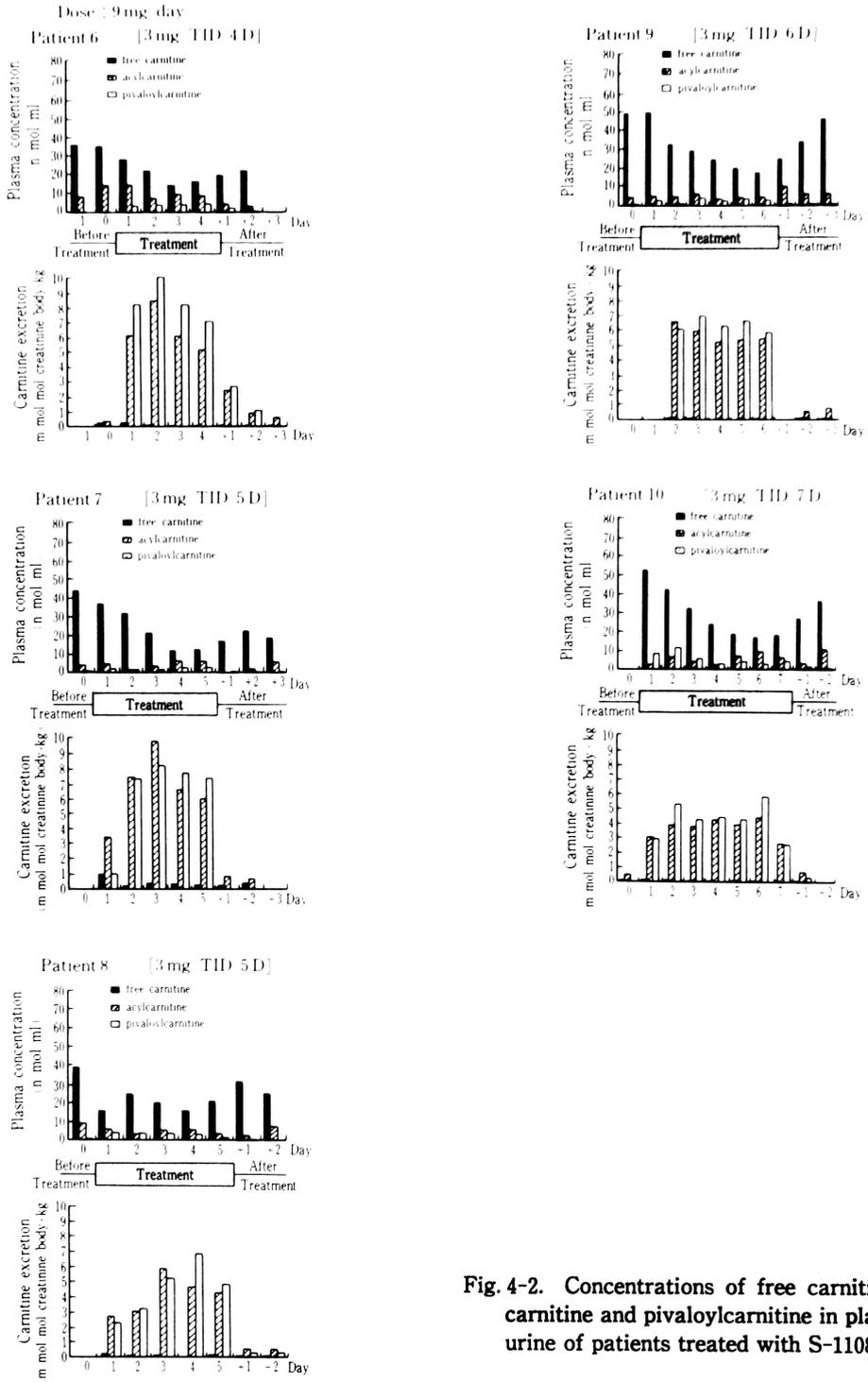


Fig. 4-2. Concentrations of free carnitine, acylcarnitine and pivaloylcarnitine in plasma and urine of patients treated with S-1108.

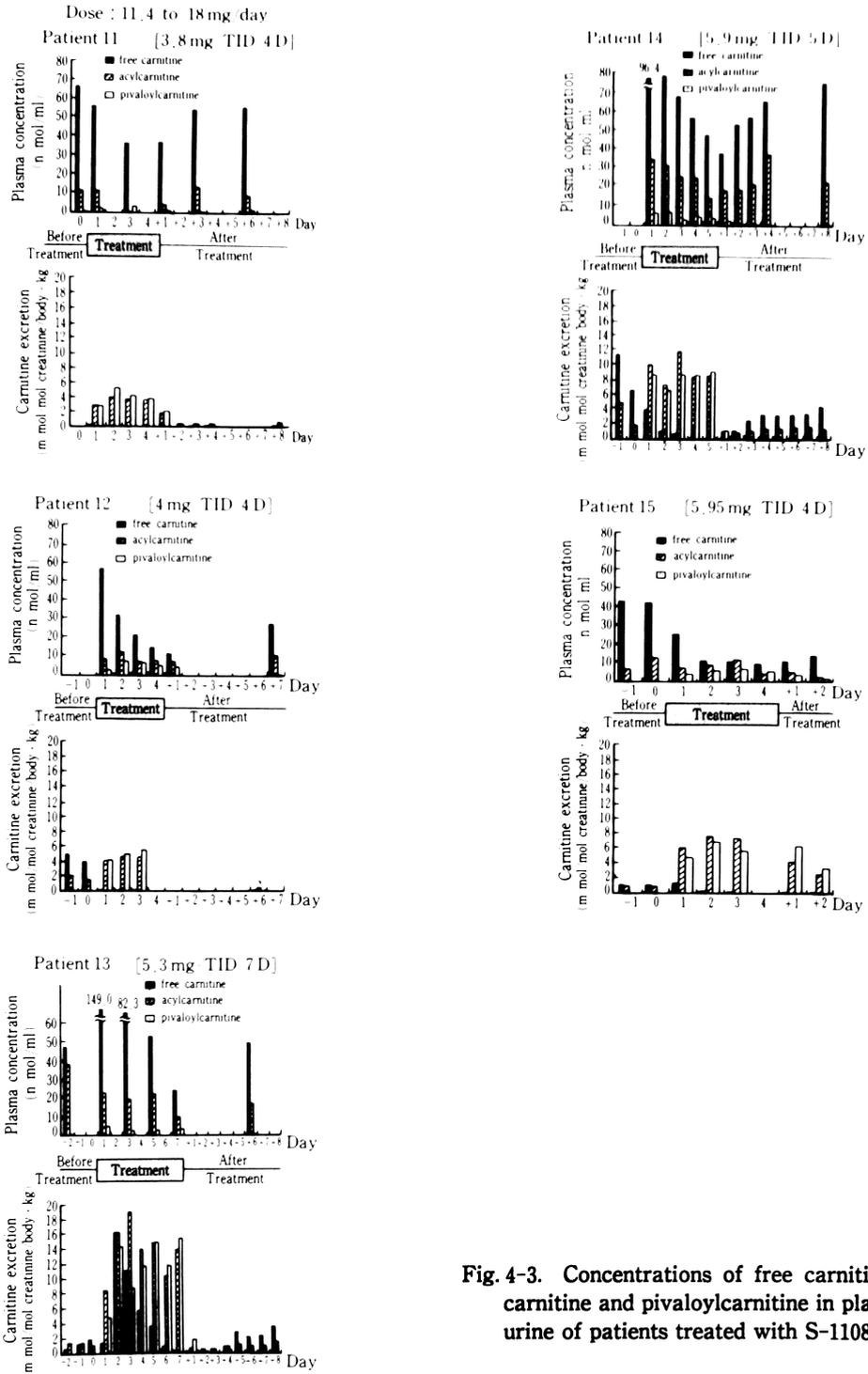


Fig. 4-3. Concentrations of free carnitine, acylcarnitine and pivaloylcarnitine in plasma and urine of patients treated with S-1108.

ら排泄されていることを示すものである。なお、血漿、尿採取が十分でなかった6例についてはこの図 (Fig. 4) から省略した。小児の尿採取には正確を期するよう心掛けたが、患者、施設によりその正確さが異なったため、尿中のクリアチニン量で補正した $\text{mmol/mol creatinine/body} \cdot \text{kg}$ を用いた。

ピバリン酸の測定は尿試料で行ったが、ほとんどないかあるいは S-1108 投与量の 1% 以内であった。

次にすべて正常範囲内にあった S-1108 投与直前 (または検体未採取のため 2 日目投与直前を含む) の血漿遊離カルニチン濃度を 100% とし、その後のカルニチン濃度の減少を経日的に図示した (Fig. 5)。投与量別のプロットでは、その傾きおよびその減少率から遊離カルニチンの減少は明らかであり、それは投与量ならびに投与期間に依存していた。また、投薬終了後の回復状況も投与量ならびに投与期間に依存していた。1 日投与量が S-1108 9 mg/kg 以下では休薬後、2~3 日以内に正常値に復するが、16 mg/kg 以上の投与群では正常値範囲への復帰に 1 週間以上要するものがあつた。血漿遊離カルニチンの減少度合いのもっとも大きいものは 1 日投与量が 11.4 mg/kg 以上の投与群で、遊離カルニチン濃度は投与前値の 20% 前後まで減少した。しかし回復は順調であつた。

3. 副作用および臨床検査値異常

全症例においてカルニチン欠乏に起因したと考えられる副作用もしくは臨床検査値異常は見当たらなかった。特に、筋障害の間接的パラメーターであるクレアチニンホスホキナーゼ (CK) について、患者 21 名中 9 名で測定したが、異常変動と判断されるものは認められなかった (Table 2)。

III. 考 察

S-1108 のピバロイルオキシメチルエステル部の代謝については清水ら¹⁾により詳細に検討され、Fig. 1 のように示されている。小児科領域の体内動態の研究から S-1108 4 mg/kg 経口投与時 ($n=16$) の尿中活性体 S-1006 の回収率は平均 28.8% であり²⁾、吸収されたピバリン酸はほぼ定量的に尿中に排泄されていた³⁾。これらの結果より、成人の場合と同様、活性体 S-1006 の吸収には限界があるが、POM エステルから派生するピバリン酸は小児患者においてもほぼ定量的に吸収されているものと思われる。

我々は小児患者でのカルニチン動態を明確にするため、S-1108 非投与の小児感染症患者 120 名 (男児 63 名、女児 57 名) の血漿遊離カルニチンおよび総カルニチン濃度を測定し、それぞれ 42.8 ± 9.5 , $54.5 \pm 11.8 \text{ nmol/ml}$ であることからこの範囲を正常値範囲と定め、以下の考察に参照した。

肺炎、気管支炎、咽頭炎等の小児呼吸器感染症 21

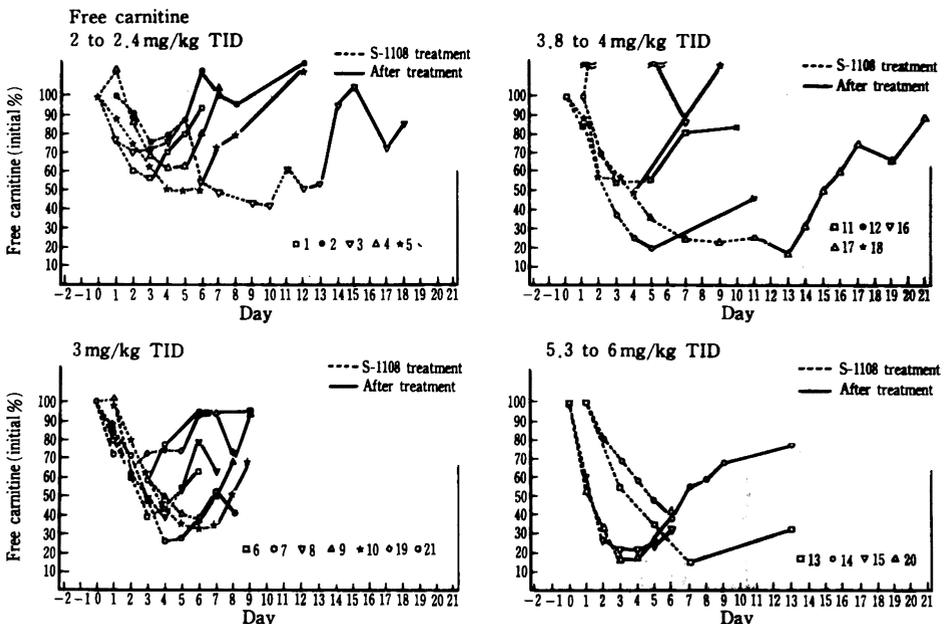


Fig. 5. Changes in free carnitine and the acyl/free carnitine ratio during and after S-1108 treatment.

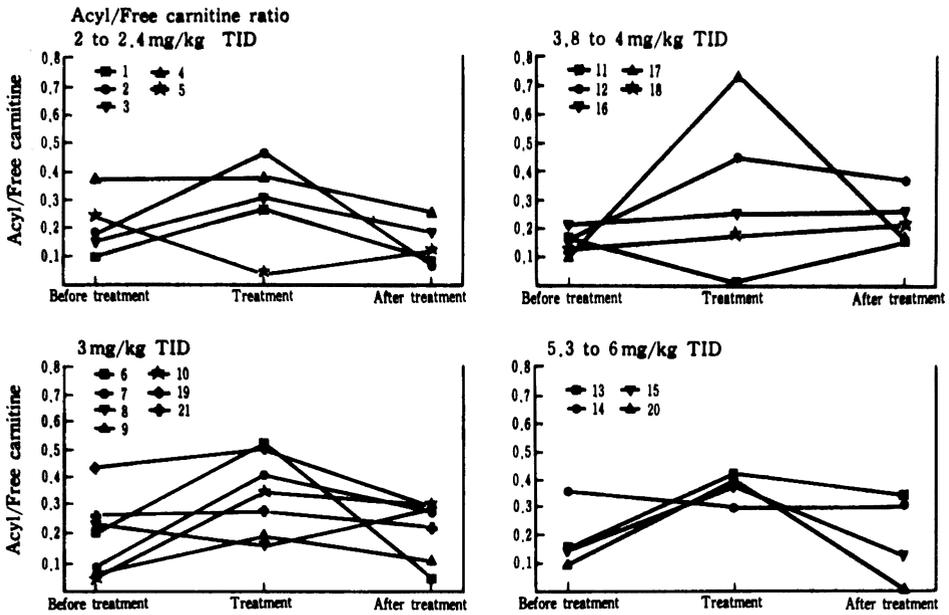


Fig. 6. Changes in acyl/free carnitine ratio before, during and after S-1108 treatment.

Table 2. Laboratory findings

Patient no.	CK (IU/l)		GOT (IU/l)		GPT (IU/l)	
	Before	After*	Before	After*	Before	After*
1	—	—	21	39	21	62
2	—	—	23	—	13	—
3	—	—	14	15	22	11
4	—	—	20	21	8	15
5	—	—	27	24	15	13
6	54	33	22	43	20	39
7	—	—	17	17	5	6
8	—	—	34	34	18	17
9	—	—	48	33	66	40
10	—	—	16	18	10	13
11	—	—	25	19	17	14
12	—	—	19	13	9	7
13	97	23	34	26	26	52
14	150	33	37	15	24	25
15	91	89	17	19	9	13
16	30	47	26	23	14	10
17	—	—	27	24	15	16
18	84	69	24	23	20	18
19	—	—	27	—	13	—
20	84	99	19	19	9	12
21	—	—	—	—	—	—

* : measured immediately after the cessation of treatment.

— : not tested

症例を対象に、ピバリン酸を含む活性エステル体である S-1108 を経口投与し、血中、尿中のカルニチン動態を調べ、その安全性を検討した。実施に際し、低用量 (6 mg/kg/日) から高用量 (18 mg/kg/日) へ、短時間 (4 日) から長期間 (12 日) へと段階的に進めた。安全性を推し量るパラメータとして、血漿、尿中カルニチン濃度、血漿アシル/遊離カルニチン比、自他覚症状、および臨床検査値を用いた。Fig. 4 で示されるように、血漿遊離カルニチン濃度は投与量、投与日数にほぼ比例し、減少した。S-1108 の投与量 (12 mg/kg/日) が多く、投与期間 (12 日間) が長い patient No. 17 の症例では遊離カルニチン濃度が前値の約 20% まで減少したが、あとは順調な回復傾向を示した。血漿遊離カルニチン量は休薬と同時に増加し、5 日後には正常範囲 (33.3~52.3 nmol/ml) に達することが見い出された。いずれの投与量においても休薬とほぼ同時に血漿遊離カルニチン濃度は上昇し始め、1 週間程度で正常値に戻る事が明らかとなった。血漿遊離カルニチンの推移から安全性を推察する重要な点は休薬後いかに早く投与前値もしくは正常値に復帰するかである。生体内の遊離カルニチンは 98% が筋肉中に貯留されているといわれている⁷⁾。また、血中と筋肉等の組織の間には平衡状態が存在するが、一時的な減少か否かは血中での回復状態によって判断され得る。Fig. 5 の推移からも S-1108 の投与量の増加につれ休薬後の血漿遊離カルニチンの回復状態は長引く傾向がみられた。

尿中遊離カルニチンは投薬開始につれその濃度が減少するが、アシルカルニチンならびにピバロイルカルニチン濃度は投与量に応じた増加を示した。アシルカルニチン (Enzyme Radioassay 法) とピバロイルカルニチン (HPLC 法) がほぼ同じ濃度であることより、アシルカルニチンとして測定されたものは大部分がピバロイルカルニチンであると推定された。また、投与期間中、尿量を正確に採取した症例では、ピバロイルカルニチンは 90% 以上でピバリン酸はほぼ定量的に吸収されていたと考えられる。

薬剤による二次性カルニチン欠損症は単に遊離カルニチンが低下しているだけでなく、血漿アシル/遊離カルニチン比の上昇をともっているといわれている^{8,9)}。Fig. 6 に全患者の S-1108 投薬前、投薬中 (投薬期間終了時)、投薬後 (試験最終日) の血漿アシル/遊離カルニチン比を S-1108 投与量別に図示した。投薬中はアシル/遊離カルニチン比は増加するが、その比は 0.5 以下 (1 例 0.73) で、休薬後前値比

に戻った。遊離カルニチンの濃度推移と異なり、S-1108 の投与量にほとんど依存せず、ほぼ同じ推移を示した。投薬中のアシル/遊離カルニチン比の上昇は一時的な遊離カルニチンの減少、もしくはピバロイルカルニチン排泄遅延によるものと考えられる。さらに、S-1108 投与期間中の自他覚症状にも異常はみられず、また、測定が可能となった 9 名の CK 値にも S-1108 に起因すると思われる検査値の変動はみられなかった。

以上の結果より、ピバリン酸を含む活性エステル型抗生物質 S-1108 を小児感染症患者 21 名に 2~6 mg/kg を 1 日 3 回、4~12 日間経口投与による体内カルニチン代謝に与える影響は一過性かつ可逆性のものであり、標準用法、用量の範囲内では問題は少ないと考えられた。

文 献

- 1) Totsuka K, Shimizu K, Konishi M, Yamamoto S: Metabolism of S-1108, a new oral cephem antibiotic, and metabolic profiles of its metabolites in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 757~761, 1992
- 2) Engel A G: Carnitine deficiency syndromes and lipid storage myopathies (Engel A G, Banker B Q, Eds.). *Myology*: 1663~1696, 1986, McGraw-Hill, New York
- 3) 藤井良知: Pivalic acid を側鎖にもつ β -lactam 系 prodrug の安全性について—Carnitine 代謝との関連—. *医薬ジャーナル* 26 (No. 6): 1236~1243, 1990
- 4) Fujii R, Sunakawa K, Yamamoto S: Carnitine status after administration of S-1108 in pediatric patients with various infectious diseases. 32nd Intersci. conf. Antimicro. Agents Chemotherapy (Oct 11-14, Anaheim) 1992, Abst 186
- 5) Konishi M, Hashimoto H: Determination of pivaloylcarnitine in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. pharm. Sci.* 81: 1038~1041, 1992
- 6) 藤井良知, 西村忠史, 他: S-1108 小児科領域の基礎的臨床的検討。第 39 回日本化学療法学会東日本支部総会 (11 月 27~28 日, 東京) 1992, Abst 021
- 7) Engel A G, Rebouche C J: Carnitine metabolism and inborn errors. *J. Inher. Metab. Dis.* 7 Suppl. 1: 38~43, 1984
- 8) Stumpt D A, Paker W D, Angelini C: Carnitine deficiency, organic acidemias, and Reye's syndrome. *Neurology* 35: 1041-1045, 1985
- 9) 松田一郎, 大谷宜伸: バルプロ酸によるライ様症候群の病態。小児科診療 49: 1020~1026, 1986

Safety and carnitine status after oral administration of
S-1108 to pediatric patients

Ryochi Fujii¹⁾, Keisuke Sunakawa³⁾, Takao Yokota²⁾, Yasuko Nitta²⁾,
Hironobu Akita³⁾, Satoshi Iwata⁴⁾, Yoshitake Satoh⁵⁾, Hidenori Meguro⁶⁾,
Hajime Satoh⁷⁾, Kenji Niino⁷⁾, Yoshikiyo Toyonaga⁸⁾, Naoichi Iwai⁹⁾,
Haruhi Nakamura⁹⁾, Yohnosuke Kobayashi¹⁰⁾, Minoru Kino¹⁰⁾, Hirohiko Higashino¹⁰⁾,
Hitoshi Kamiya¹¹⁾, Kenji Kitamura¹¹⁾, Masao Ito¹²⁾, Takashi Nishikawa¹²⁾,
Hisayuki Tada¹²⁾, Akinori Maruo¹²⁾ and Sadao Yamamoto¹²⁾

¹⁾ Research Institute of Chemotherapy for Mother and Child, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, The Second Tokyo National Hospital

³⁾ Department of Pediatrics, Yamato City Hospital

⁴⁾ Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital

⁵⁾ Department of Pediatrics, Ohta General Hospital

⁶⁾ Department of Pediatrics, Ichihara Hospital, Teikyo University School of Medicine

⁷⁾ Department of Pediatrics, School of Medicine, Showa University,

Departments of Pediatrics, Oguchi Higashi General Hospital

⁸⁾ Department of Pediatrics, Yamanashi Red Cross Hospital

⁹⁾ Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

¹⁰⁾ Department of Pediatrics, Kansai Medical University

¹¹⁾ Pediatric Division, Mie National Hospital

¹²⁾ Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd

To investigate the clinical safety of S-1108, which contains pivalic acid, we measured both free carnitine, total carnitine and pivaloylcarnitine in plasma and urine, and the acyl/free carnitine ratio in the plasma of pediatric patients (4–17 yrs) with pneumonia, bronchitis, and tonsillitis. The results are as follows:

1. Mean free and Total carnitine concentrations in the plasma of pediatric patients (n=120; male, 63; female, 57) untreated with S-1108 were 42.8 ± 9.5 and 54.5 ± 11.8 nmol/ml, respectively.

2. After the 4 to 12 days of treatment with daily dose of 6–18 mg/kg/day, free carnitine concentrations were reduced in all cases. The degree of free carnitine reduction depended on the dose and duration of S-1108 treatment. Free carnitine levels, however, showed a tendency to increase after the cessation of administration, and returned to normal within 3–4 days to about 7 days, at the lower and higher doses, respectively. Free carnitine concentrations in plasma were moderately reduced by 20% of pretreatment values at the highest doses, 16–18 mg/kg/day, however, there seemed to be full reversibility of carnitine status within a few days after cessation of treatment.

3. The acyl/free carnitine ratio, a parameter of secondary carnitine deficiency, was less than 0.5 in almost all cases during treatment, and there was no change in the ratio before, during and after S-1108 treatment.

4. No symptoms or adverse effects associated with carnitine deficiency were observed in any of the patients.

Regarding carnitine status, S-1108 was demonstrated to be safe and well tolerated when administered at the recommended dosage schedule.