

S-1108 の臨床的検討ならびに胸水中濃度の検討

新橋吉博・松島敏春・木村 丹・中村淳一・矢野達俊・谷口 真
 富澤貞夫・原 宏紀・寒川昌信・田辺 潤・田野吉彦
 川崎医科大学附属川崎病院内科 (Ⅱ)*

新しく開発された経口セフェム剤 S-1108 を呼吸器感染症 11 例, 尿路感染症 4 例の計 15 症例に使用し, その有効性, 安全性, および有用性を検討した。投与量ならびに投与方法は全例に 1 回 100 mg, 1 日 3 回経口投与を行い, 平均 12.6 日使用した。その臨床効果は, 著効 1 例, 有効 13 例, やや有効 1 例で, 有効率は 93.3% (14/15) と極めて優れた結果であった。副作用は 1 例もなく, 臨床検査値異常変動として, 血清 GPT 上昇が 1 例, 好酸球増多が 2 例, CK 及び aldolase の上昇が 1 例で認められた。また, 3 例で胸水中濃度を測定したところ, 内服後 5 時間でピークがみられ, 平均胸水/血清比は 0.75 と胸水中への移行は極めて良好であった。

key words : S-1108, 呼吸器感染症, 尿路感染症, 胸水中濃度

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所で開発された新しい経口セフェム系抗菌剤である。本剤は内服後腸管から吸収され, 腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が速やかに加水分解を受け, 抗菌活性体である S-1006 として作用する。S-1006 は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し, かつ安全性の高い薬剤であることが late phase II までの臨床投与例で確認されている¹⁾。そこで私共は本剤を呼吸器感染症 11 例, 尿路感染症 4 例に使用し, その有効性, 安全性, 有用性について検討した。また, 胸水中移行を 3 例の胸水貯留患者で施行した。

I. 対象症例ならびに方法

対象とした症例は, Table 1 に示した平成 2 年 10 月から平成 3 年 6 月までの 9 カ月間に当科にて治療した呼吸器感染症 11 例 (肺炎 5 例, 慢性呼吸器疾患の二次感染 2 例, 急性扁桃炎 2 例, 急性気管支炎 1 例, 急性気管気管支炎 1 例) 尿路感染症 4 例 (急性腎盂腎炎 3 例, 急性膀胱炎 1 例) であった。年齢は, 21 歳から 84 歳までの平均 51 歳で, 男性 7 例, 女性 8 例であった。

S-1108 の使用方法, 臨床検査ならびに効果判定などは prospective な検討であり, 患者または家族の承諾を全例文書にて取得後, 薬剤の使用を開始し, 規定された日に臨床検査を行うことを原則とした。

S-1108 の投与は, 1 回 100 mg, 1 日 3 回食後投与とした。投与期間は 7 日から 16 日まで平均 12.6 日, 投与量は 2.1 g から 4.8 g まで, 平均投与量は 3.8 g であった。

臨床効果判定は, すでに Chemotherapy 37 巻 (S-2) において私共が発表した, 簡単に客観的に評価できる方法を用いた²⁾。

副作用の出現には十分な注意を払い, 臨床検査値異常変動の選択は日本化学療法学会の副作用判定基準³⁾に従った。

患者の了解のもと癌性胸膜炎患者 3 例に S-1108 を投与し, その胸水移行を検討した。年齢は 70 歳, 71 歳, 75 歳で, いずれも肝, 腎機能は正常であった。胸水は滲出性で中等量あったため, 胸腔ドレナージを挿入していた。S-1108, 200 mg 内服 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間後に採血, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 時間後に胸水を採取し, 血清ならびに胸水血清中の濃度を HPLC 法¹⁾で測定した。

II. 成績

S-1108 の臨床効果を Table 1-1, 1-2 に示した。そのうち呼吸器感染症に対する効果判定の根拠を Table 2 に示した。

上気道感染症は症例 1 から 4 までの 4 例で, 急性扁桃炎 2 例, 急性気管支炎 1 例, 急性気管気管支炎 1 例

*〒700 岡山市中山下 2-1-80

であった。4例とも自覚症状、炎症所見が1週目には改善しているため、有効と判定され、全例有効であった。

肺炎は症例5から9までの5例で、基礎疾患は5例中3例で認められた。臨床効果は、症例5がすみやかに自覚症状、炎症所見が改善し、投与終了時までに浸潤影も完全に消失したため、著効と判定した。症例6から8迄の3例は1週後までに自覚症状、炎症所見が

改善し、浸潤影も改善していたため有効とした。症例9は、自覚症状は消失したものの、炎症所見の改善がないため、臨床効果はやや有効とした。この結果、著効1例、有効3、やや有効1で5症例中4例で有効であった。

症例10、11の慢性気道疾患の感染増悪に対する臨床効果は、2例ともに1週後までには自覚症状、炎症所見ともに改善しており、有効と判定した。

Table 1 - 1 Clinical summary of S-1108 (Respiratory infections)

Patient No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Organism isolated	Effect		Side effects Laboratory abnormalities
			daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)		clinical	bacteriological	
1	28 F	acute tonsillitis -	100×3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> ↓ N. F.	good	eradicated	- -
2	33 M	acute tonsillitis -	100×3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> ↓ N. F.	good	eradicated	- -
3	46 M	acute bronchitis mental retardation	100×3	7	2.1	N. D.	good	unknown	- -
4	48 M	acute tracheobronchitis chronic hepatitis diabetes mellitus	100×3	13	3.9	N. D.	good	unknown	- -
5	29 F	pneumonia -	100×3	16	4.8	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	excellent	eradicated	- -
6	35 M	pneumonia -	100×3	15	4.5	N. F. ↓ (-)	good	unknown	- -
7	41 M	pneumonia bronchial asthma	100×3	15	4.5	N. F. ↓ N. F.	good	unknown	- GPT ↑
8	21 M	pneumonia mental retardation, epilepsy	100×3	14	4.2	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	good	eradicated	- CK ↑, Aldolase ↑
9	84 F	pneumonia middle lobe syndrome	100×3	14	4.2	N. F. ↓ N. D.	fair	unknown	- Eo ↑
10	59 F	secondary infection of chronic respiratory disease bronchial asthma	100×3	14	4.2	N. F. ↓ N. F.	good	unknown	- Eo ↑
11	79 M	secondary infection of chronic respiratory disease pulmonary emphysema	100×3	14	4.2	N. F. ↓ N. F.	good	unknown	- -

N. F. : normal flora

N. D. : not done

Table 1 - 2. Clinical summary of S-1108 (Urinary tract infections)

Patient No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Organism isolated	Effect		Side effects Laboratory abnormality
			daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)		clinical	bacterio- logical	
12	75 F	acute cystitis fatty liver	100×3	7	2.1	N. D.	good	unknown	-
13	59 F	pyelonephritis liver dysfunction	100×3	14	4.2	(-) ↓ N. D.	good	unknown	- -
14	52 F	pyelonephritis diabetes mellitus	100×3	11	3.3	(-) ↓ (-)	good	unknown	- -
15	80 F	pyelonephritis chronic gastritis	100×3	14	4.2	<i>E. coli</i> ↓ (-)	good	eradicated	- -

N.D. : not done

Table 2. Basic data for evaluation of the clinical effect (Respiratory infections)

Case No.	BT (°C)	Cough, Sputum Sore throat, Chest pain	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Chest X-ray
1	38.6	#	8,000	10.05	
	35.7	-	6,100	< 0.10	
2	37.2	#	10,100	9.85	
	36.9	-	6,800	0.33	
3	37.0	+	10,500	0.92	
	36.7	-	8,200	0.10	
4	37.1	+	13,400	2.07	
	36.1	-	7,900	0.37	
5	38.2	#	15,100	≥11.0	resolved
	36.6	-	8,300	≤ 0.10	
6	38.6	+	11,200	≥11.0	improved
	36.6	-	11,400	1.12	
7	37.4	#	11,600	3.53	improved
	36.6	-	13,200	≤ 0.10	
8	38.9	+	16,200	6.34	improved
	37.1	-	5,800	0.26	
9	37.0	#	10,000	0.47	No change
	36.1	+	10,700	0.53	
10	37.6	#	13,200	>11.0	
	36.8	-	6,600	< 0.10	
11	36.3	#	8,200	2.32	
	36.3	+	5,800	< 0.10	

Before treatment

After treatment

以上、呼吸器感染症に対する臨床効果は、著効1、有効9、やや有効1で、有効率は91%であった。

喀痰分離菌は2例で証明されたのみで、*Staphylococcus aureus* (MSSA) 1株、*Streptococcus pneumoniae* 1株であったが、2例とも除菌された。また、咽頭粘液分離菌は2例でいずれも *Haemophilus influenzae* が証明され、除菌された。

次に、尿路感染症に対する臨床効果を Table 1・2 に示し、その効果判定の根拠となるデータを Table 3 に示した。

症例 12 の急性膀胱炎では、S-1108 投与 1 週以内に自覚症状、炎症所見ともに改善したため有効とした。

症例 13 から 15 までの急性腎盂腎炎 3 例では基礎疾患があるにもかかわらず、自覚症状、炎症所見ともに改善しており、3 例とも有効と判定した。従って尿路感染症に対しても全例有効であった。

尿分離菌は、*Escherichia coli* が 1 例のみで証明され、本剤投与により除菌された。

今回 S-1108 を使用した 15 例全体での臨床効果は著効 1 例、有効 13 例、やや有効 1 例であり、有効率は 93.3% であった。

十分な観察にもかかわらず副作用は 1 例も認められなかった。S-1108 投与前後の臨床検査値の推移を Table 4 に示した。上段が投与前、下段が投与終了後の値である。異常なものとして末梢血好酸球増多が症例 9、10 の 2 例で、それぞれ 4 → 7% (実数 749), 0 → 10% (実数 690) と上昇していた。症例 9 では使用 1 週目に好酸球が 10% にまで上昇したが、その後継続投与したにもかかわらず、2 週目には 7% までしか改善していないため、本剤とは因果関係が関係あるかもしれないと判定した。症例 10 では好酸球が投与中

も終了後も継続して増加しており、追跡調査により改善していたため、本剤との因果関係は多分関係ありと判定した。症例 7 では、入院時正常であった GPT、GOT が、使用 1 週目にそれぞれ 85 IU/l、40 IU/l と上昇していた。投与継続にもかかわらず、2 週目には GOT は 27 IU/l に正常化していたが、GPT は 44 IU/l と依然異常値を示しており、本剤と関係あるかもしれないと判定した。症例 8 では投与前正常であった CK、aldolase が投与後上昇し、終了時にピークに達したあと、投与中止により正常化したため、本剤との因果関係は関係あるかもしれないと判定した。以上、安全性に関しては臨床検査値異常変動 5 件で、4 例でみられていたが、いずれも投与継続が可能で、中止後正常化した軽度のものであった。

臨床効果、安全性から勘案した S-1108 の有用性は、非常に満足 1 例、満足 14 例と良好な成績であった。

肺癌に伴う癌性胸膜炎患者の胸水所見を Table 5 に示した。いずれの症例も中等量の貯留であり、滲出性変化をとっていた。次に、S-1108 200 mg 内服後の血清中および胸水中濃度の経時的変化を Table 6 および Fig. 1 に示した。平均の血清中濃度は S-1108 200 mg 内服 1 時間後 0.50、2 時間後 0.96、3 時間後 1.20、4 時間後 1.09、5 時間後で 0.75、6 時間後 0.47 $\mu\text{g/ml}$ と投与 3 時間後にピークを示した。また、平均の胸水中濃度は S-1108 内服 1 時間後 0.0、2 時間後 0.13、3 時間後 0.33、4 時間後 0.75、5 時間後 0.90、6 時間後 0.86、12 時間後 0.46、24 時間後 0.03 $\mu\text{g/ml}$ と投与 5 時間後にピーク値をとっていた。ピーク値でみた平均胸水/血清濃度比は 3 例で 0.75 と良好な胸水中移行を呈していた。

Table 3. Basic data for evaluation of the clinical effect (Urinary tract infections)

Case No.	BT (°C)	Pollakisuria, Low back pain Sensation of residual urine	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	WBC (Urine) (/hpf)
12	36.9	+	6,900	0.32	many
	36.6	-	4,900	0.27	-
13	39.5	+	15,000	≥11.0	many
	36.6	-	5,000	0.18	-
14	40.0	+	11,100	≥11.0	15-20
	36.2	-	6,200	0.76	10-20
15	39.1	+	12,500	10.85	many
	36.3	-	7,000	≤ 0.10	-

Before treatment

After treatment

Table 4. Laboratory findings of patients treated with S-1108

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AI-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
1	395	12.1	36.2	8,000	4	13.8	21	21	117	8	0.4
	438	13.6	40.3	6,100	1	33.6	22	23	92	7	0.4
2	496	16.2	46.0	10,100	0	19.0	14	16	165	15	1.1
	501	16.3	46.6	6,800	2	37.9	17	16	159	16	0.9
3	424	13.1	38.3	10,500	1	33.3	17	17	181	18	0.9
	433	12.9	39.5	8,200	6	25.1	17	14	170	18	0.9
4	482	16.1	47.9	13,400	1	16.0	113	267	318	15	0.5
	449	14.9	44.3	7,900	1	25.9	141	179	242	14	0.7
5	421	14.0	38.8	15,100	0	31.9	21	17	220	9	0.5
	420	13.2	39.7	8,300	2	27.0	21	24	185	13	0.5
6	412	12.3	38.6	11,200	1	13.7	25	24	171	13	1.0
	449	13.4	41.1	11,400	1	21.1	24	35	178	15	0.8
7	509	16.3	48.3	11,600	4	30.3	31	25	182	16	1.0
	494	16.0	47.2	13,200	0	35.8	27	44	143	20	0.9
8	408	10.9	34.0	16,200	0	37.2	14	12	215	6	0.6
	474	12.5	39.4	5,800	5	49.3	20	13	239	12	0.6
9	322	11.1	32.2	10,000	4	33.0	19	11	161	17	1.0
	458	14.1	43.0	10,700	7	35.7	16	8	130	15	0.9
10	471	15.1	42.6	13,200	0	22.7	24	27	205	11	0.5
	422	13.5	38.4	6,900	10	27.3	25	12	199	10	1.2
11	478	15.2	45.2	8,200	1	20.7	20	11	175	12	0.5
	508	16.3	48.3	5,800	1	19.6	24	14	161	11	0.5
12	367	13.1	36.8	6,900	N. D.	N. D.	81	62	251	17	0.6
	377	13.0	38.6	4,900	1	13.4	122	98	243	20	0.6
13	368	12.3	36.8	15,000	0	27.8	67	80	425	14	0.8
	360	12.1	35.7	5,000	2	46.2	86	86	238	16	0.8
14	398	13.8	39.8	11,100	N. D.	N. D.	18	15	260	22	0.8
	337	11.4	32.8	6,200	0	32.0	19	21	186	23	0.6
15	444	14.2	42.2	12,500	0	30.4	13	11	169	16	0.7
	421	12.9	40.1	7,000	2	47.1	16	11	145	19	0.7

Before treatment

N. D. : not done

After treatment

Table 5. Characteristics of pleural fluid

No	Sex	Age	Underlying disease	Volume	Protein (g/dl)	Color	Sediment (%)			Markers		Malignant Cells
							Seg	Lym	Malg			
1	M	75	Lung Ca (Small cell Ca)	Moderate	4.4	bloody	2	52	4	CEA 27.0ng/ml	+	
2	M	70	Lung Ca (Small cell Ca)	Moderate	4.0	bloody	0	98	0	NSE 13.0ng/ml	+	
3	M	71	Metastatic lung Ca (Hepatocellular Ca) Liver cirrhosis	Moderate	4.8	yellow	3	87	0	α -feto 275000ng/ml	-	

Table 6. Pleural fluid concentration ($\mu\text{g/ml}$) of S-1006 after a single 200 mg oral dose of S-1108

hr No	1	2	3	4	5	6	8	12	24
1	<0.01 (<0.01)	0.01 (0.02)	0.05 (0.38)	1.07 (1.10)		0.90 (0.30)	0.86	0.51	0.01
2	0.01 (0.83)	0.18 (1.61)	0.51 (2.11)	0.73 (1.74)	0.92 (1.23)	0.89 (0.95)		0.41	0.07
3	<0.05 (0.68)	0.19 (1.25)	0.42 (1.11)	0.45 (0.44)	0.87 (0.26)	0.79 (0.15)			<0.05
mean	0.00 (0.50)	0.13 (0.96)	0.33 (1.20)	0.75 (1.09)	0.90 (0.75)	0.86 (0.47)		0.46	0.03

() : Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)

Ⅲ. 考 察

経口セフェム剤は、ニューキノロン剤とならんで開発が盛んに行われている経口抗菌剤である。その中で S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所にて新しく開発されたエステル型経口セフェム系抗菌剤で、その特徴とするところは、抗菌活性を有する S-1006 にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させることにより消化管吸収性を高め、高い血中濃度が得られる点にあり、またグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対しても広範囲な抗菌スペクトルを有している点である。従って私共は、臨床検討に値する薬剤と考え、呼吸器感染症および尿路感染症を対象疾患とし、S-1108 の有効性、安全性、有用性を検討した。

その結果、呼吸器感染症 11 例では、著効 1 例、有効 9 例、やや有効 1 例で有効率は 91% と全国集計¹⁾ とほぼ同様の良好な成績がえられた。また、尿路感染

症 4 例はいずれも有効で、症例数が少なかったものの全国集計に比し良好な成績と考えられた。

副作用の発現は認められず、臨床検査値の異常変動が 4 例、27% に認められた。しかしいずれもその程度は軽度であった。

また今回血中濃度半減期が約 1 時間と比較的に短い S-1108 を用い、胸水中移行を胸水貯留患者 3 例に対して施行した。その結果、内服 5 時間後に $0.90 \mu\text{g/ml}$ とピーク値を認め、12 時間後でも $0.46 \mu\text{g/ml}$ と高値を維持していた。これらの数値は主要な気道感染症の起炎菌の大半の MIC_{90} ¹⁾ を上まわっており、充分治療効果が期待できるものと考えられた。

薬剤の胸膜透過性に影響を与える因子として、薬剤のもつ分子量、蛋白結合率^{4) 5)}、胸水量や胸膜の接面積の他、胸膜肥厚⁶⁾ の果たす役割が大きいとされている。抗菌活性体である S-1006 の場合、分子量は

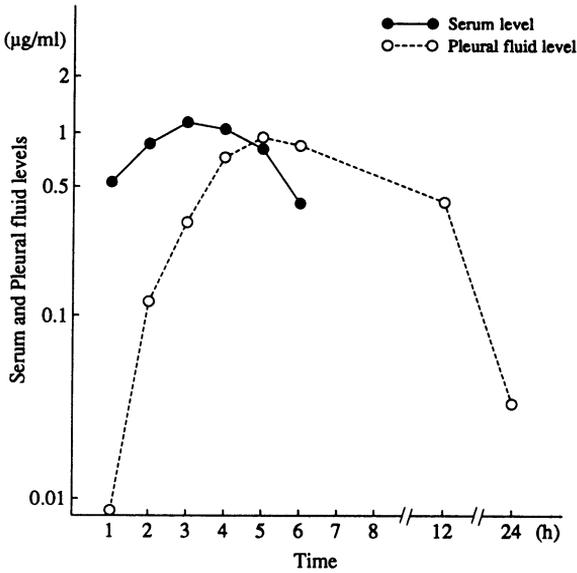


Fig. 1. Pleural fluid concentration ($\mu\text{g/ml}$) of S-1006 after a single oral 200 mg dose of S-1108 (mean level)

453.50 と小さく, 蛋白結合率も 46% と他の経口セフェム剤に比し低い率を示していた。これらはいずれも薬剤の胸水中移行を良好にさせるものであり, 胸膜肥厚はどの症例にも胸部 CT 検査上認められなかった。これまでの報告では, アミノ配糖体が最も高い胸水中移行率を示し, gentamicin 20%⁷⁾, netilmicin 28.7%⁸⁾ とされている。これに対し, セフェム系抗生物質では, cefazolin 7.5%⁹⁾, cefuroxime 9.1%¹⁰⁾, ceftizoxime 16.5%⁹⁾ と, これまでの報告では移行率が低いとされていた。また, 私共のこれ迄の成績ではピーク値でみた胸水/血清比が, lomefloxacin で 69%, ceftriaxone は 13.5% であった¹¹⁾。他に, 分子量, 蛋白結合能が S-1006 と近似した cefpodoxime proxetil の報告例¹²⁾があり, その胸水移行率が 67% と, 他のセフェム系抗菌剤に比し, 高いとされている。いずれにせよ, 今回の癌性胸膜炎患者 3 例における S-1006 の胸水中移行は, ピーク値で胸水/血清比が 75% と極めて高い移行率を示していた。

文 献

- 1) 由良二郎, 齋藤 篤: 第 40 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。S-1108, 名古屋, 1992
- 2) 松島敏春, 川西正泰, 安達倫文, 池田博胤,

中村淳一, 矢野達俊, 小橋吉博, 富澤貞夫, 田辺潤, 田野吉彦: Cefdinir に関する臨床的検討。Chemotherapy 37 (S-2): 525~535, 1989

- 3) 国井乙彦: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39 (7): 687~689, 1991
- 4) 佐川圭助: 胸腔内投与制癌剤の胸水中および血中濃度の経時的推移。第 1 報, BLM についての成績。肺癌 16: 41~51, 1975
- 5) 高橋保博: 抗生物質の胸水中への移行及び胸水中における抗菌活性に関する研究-蛋白結合との関連性について-。札幌医学会雑誌 53 (3): 243~260, 1984
- 6) 本間 威, 米田修一, 小室康男, 西島昭吾, 吉田清一: 抗癌剤胸腔内投与時の生体動態。II. Mitomycin-C の成績。癌と化学療法 7: 700~706, 1980
- 7) Taryle D A, J T Good Jr, E J Morgan III, L B Reller, S A Sahn: Antibiotic concentrations in human parapneumonic effusions. J. Antimicrob. Chemother. 7: 171~177, 1981
- 8) 高本正祇, 石橋凡雄, 加治木章: 呼吸器感染症に対する Netilmicin の使用経験及び胸水中移行に関する研究。chemotherapy 29 (S-3) 265~271, 1981
- 9) 高本正祇, 石橋凡雄, 原田 進, 原田泰子: Ceftizoxime の呼吸器感染症に対する使用経験および胸水中移行について。chemotherapy 28 (S-5) 394~404, 1980
- 10) E Arosio, L Xerri, C Mengori: The kinetics of cefuroxime in ascitic and pleural fluid. Internat. J. Clin. Pharmacol., Therap. & Toxicol. 20: 493~496, 1982
- 11) M Kimura, Y Kobashi, T Matsushima: Comparative study of penetration of Lomefloxacin and Ceftriaxone into transudative and exudative pleural effusion. American society for microbiology (not published)
- 12) R Dumont, F Guetat, J M Andrews, E Sulten, B Lenfant: Concentrations of cefpodoxime in plasma and pleural fluid after a single oral dose of cefpodoxime proxetil. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 26: 41~46, 1990

Clinical study of S-1108 in respiratory and urinary tract infections, and its concentration in pleural fluid

Yoshihiro Kobashi, Toshiharu Matsushima, Makoto Kimura,
Jun-ichi Nakamura, Tatsutoshi Yano, Makoto Taniguchi,
Sadao Tomizawa, Hiroki Hara, Masanobu Samukawa,
Jun Tanabe and Yoshihiko Tano

Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital,
2 - 1 - 80 Nakasange, Okayama 700, Japan

The clinical efficacy and safety of S-1108, a new oral cephalosporin antibiotic, were studied in 15 patients with pneumonia, and respiratory and urinary tract infections. The drug was given in a dose of 300mg daily for an average of 12.6 days.

The clinical response in 15 patients, 11 with respiratory tract infections and 4 with urinary tract infections, was excellent in 1, good in 13, and fair in 1. The overall efficacy rate was 93.3% (14/15).

No side effects were detected. A mild elevation of serum GPT was observed in 1 patient, eosinophilia in 2, and CK and aldolase elevations in 1.

The pleural fluid concentrations of S-1006 after a single oral 200 mg dose were analyzed in 3 patients with carcinomatous pleurisy. The peak concentration was 0.90 μ g/ml (mean level) at five hours after administration. The ratio of mean peak pleural fluid level to mean peak serum level was 0.75 (0.90/1.20), and the penetration of S-1006 into pleural fluid was remarkably good.