

泌尿器科領域における S-1108 の基礎的・臨床的検討

桑山雅行・山下真寿男・荒川創一・守殿貞夫
神戸大学医学部泌尿器科*

広岡九兵衛
関西労災病院泌尿器科

井谷 淳
兵庫県立淡路病院泌尿器科

岡田 弘
三木市立三木病院泌尿器科

片岡陳正
神戸大学医療技術短期大学部

新しく開発されたエステル型経口セフェム系抗生物質である S-1108 の基礎的、臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 抗菌力：尿路由来の教室保存株のうち *Staphylococcus epidermidis* 27 株, *Enterococcus faecalis* 27 株, *Escherichia coli* 54 株, *Klebsiella pneumoniae* 54 株, *Proteus mirabilis* 54 株, *Citrobacter freundii* 54 株, *Enterobacter cloacae* 54 株, *Serratia marcescens* 54 株, *Proteus vulgaris* 24 株, *Morganella morganii* 27 株, *Pseudomonas aeruginosa* 54 株について S-1006 の MIC を測定し, ceftibuten (CETB), cefteram (CFTM) の抗菌力と比較検討した。

E. faecalis および *P. aeruginosa* では対照 2 剤と同様に本剤の抗菌力は認められなかったが, その他の被験 9 菌種においては対照 2 剤より同等以上の優れた抗菌力を示した。

2) 体内動態：本剤の血中濃度は T_{max} 1.33 時間, T_{1/2} 1.01 時間で CFTM と同様の推移を示し, 尿中回収率は 0 ~ 24 時間で 43.7% であった。代謝産物である総ピバリン酸は 24 時間以内に 90% 以上が尿中に回収されており, 尿中のフリーカルニチン排泄量はコントロールと変化がないが, 総カルニチンは上昇しており, ピバリン酸がカルニチンと抱合しピバロイルカルニチンとして排泄されることを反映しているものと考えられた。カルニチンの血中濃度の推移は総カルニチン, フリーカルニチンとも各時間において有意の変動を認めなかった。

3) 臨床的検討：UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎 3 例の総合臨床効果は著効 2 例, 有効 1 例, 有効率 3/3 で除菌率も 3/3 であった。慢性複雑性膀胱炎 17 例では著効 11 例, 有効 3 例, 無効 3 例, 有効率 14/17 (82.4%) であり, 細菌学的効果は 17 株中 15 株が消失し, 除菌率は 15/17 (88.2%) であった。全例において自他覚的副作用および臨床検査値の異常変動を認めなかった。

key words : S-1108, 抗菌力, 体内動態, ピバリン酸, 尿路感染症

S-1108 は塩野義製薬株式会社で創製されたエステル型経口セフェム系抗生物質である。本剤はその抗菌活性を有する本体 S-1006 の 4 位カルボキシル基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た prodrug である。活性体 S-1006 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範なスペクトラムを有し, また β -ラクタマーゼに安定なため本酵素産生菌に対しても抗菌力を示す¹⁾。

*〒650 神戸市中央区楠町 7-5-2

今回我々は本剤についての基礎的検討および尿路感染症に対する臨床的有用性を検討したので報告する。

1. 対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症患者の尿より分離された教室保存株のうち、*Staphylococcus epidermidis* (27株), *Enterococcus faecalis* (27株), *Escherichia coli* (54株), *Klebsiella pneumoniae* (54株), *Proteus mirabilis* (54株), *Citrobacter freundii* (54株), *Enterobacter cloacae* (54株), *Serratia marcescens* (54株), *Proteus vulgaris* (24株), *Morganella morganii* (27株), *Pseudomonas aeruginosa* (54株)についてS-1006, ceftibuten (CETB) および ceftoram (CFTM) のMICを、日本化学療法学会標準法²⁾に従い、接種菌量 10^8 cells/ml にて測定し、その分布を比較検討した。

2. 体内動態

試験に先立ち、薬剤の概要、試験の目的、方法等について説明を受け、書面にて試験参加について本人の自由意思による同意の得られた健康成人男子 volunteer 6名 (Table 1) を対象として、本剤および ceftoram-pivoxil (CFTM-PI) の体内動態を比較するとともに、これらの主代謝産物であるピバリン酸、さらにカルニチン濃度を測定した。投与薬剤は本剤は1錠中100mg (力価) 含有の錠剤を、CFTM-PIは市販の1錠中100mg (力価) 含有のトミロン[®]錠を使用しクロス・オーバー法にて検討した。なお、各 volunteer の肝機能、腎機能は投与前の検査で、いずれも正常であった。

被験者は前夜より10時間以上絶食とし、朝食 (アメリカンブレックファースト) 摂取30分後に本剤あ

るいはCETM-PIを服用し、経時的に血中・尿中の薬剤濃度および総ピバリン酸、フリーピバリン酸および総カルニチン、フリーカルニチン濃度を測定した。採血は、投与直前(0)、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24時間目に行った。尿は投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間目に採取した。カルニチンについては、試験薬剤服薬前24時間尿をコントロールとした。

薬剤濃度測定法; S-1006とCFTMの血中および尿中濃度はそれぞれ検定菌を *E. coli* 7437と *K. pneumoniae* ATCC 10031とする trypto soy agar を用いた帯培養法で測定した。その測定限界は血中濃度においては、S-1006が $0.01 \mu\text{g/ml}$, CFTMが $0.16 \mu\text{g/ml}$, 尿中濃度においてはS-1006が $0.01 \mu\text{g/ml}$, CFTMが $0.3 \mu\text{g/ml}$ であった。カルニチンの濃度測定はenzyme radioassay法で、ピバリン酸はガスクロマトグラフィ法で行った。

3. 臨床的検討

対象は1989年10月から1990年11月までに神戸大学医学部付属病院泌尿器科ならびに協力病院泌尿器科を受診し、試験への同意の得られた入院または外来症例で、急性単純性膀胱炎 (AUC) 3例、慢性複雑性膀胱炎 (CCC) 17例および急性前立腺炎1例の計21例である。投与方法は、AUCでは1回量100mgを1日3回3日間投与とし、CCCでは1回量100mgまたは150mgを1日3回5日間投与、急性前立腺炎では1回量150mgを1日3回14日間投与とした。

臨床効果はUTI薬効評価基準³⁾に準拠して判定した。

安全性については、自他覚的副作用の有無および投与前後の臨床検査値の異常変動の有無について判定した。

Table 1. Vital statistics of the 6 healthy male volunteers

Volunteer	Age (y)	Height (cm)	Body weight (kg)
A	23	163	54
B	21	173	67
C	22	173	63
D	20	185	70
E	24	173	60
F	22	173	68
Mean \pm SD	22.0 \pm 1.41	173.3 \pm 6.98	63.7 \pm 5.96

II. 結 果

1. 抗菌力 (Table 2)

S. epidermidis に対しては, S-1006 の MIC₅₀ は 6.25 μ g/ml であり, 対照 2 剤に比し優っていた。*E. faecalis* に対しては, 大多数の菌株が 100 μ g/ml 以上で対照剤と同様抗菌力は認められなかった。*E. coli* には, MIC₉₀ は 0.78 μ g/ml で耐性株は認め

られず, CETB と同等, CFTM よりやや優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae* には MIC₈₀ は 0.78 μ g/ml, MIC₉₀ は 3.13 μ g/ml で CETB はほぼ同等で CFTM より優れた抗菌力を示した。*C. freundii* には, MIC₈₀ は 3.13 μ g/ml で, 対照 2 剤より 2 管程度優れた抗菌力を示した。*E. cloacae* に対しては, MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ とも対照 2 剤より 2 管

Table 2. Antibacterial activity of S-1006 and other cepheids against clinical isolates

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC (μ g/ml)			
		range	50%	80%	90%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (27)	S-1006	0.39~50	6.25	25	25
	ceftibuten	3.13~>100	50	>100	>100
	cefteram	3.13~>100	100	>100	>100
<i>Enterococcus faecalis</i> (27)	S-1006	50~>100	>100	>100	>100
	ceftibuten	>100~>100	>100	>100	>100
	cefteram	25~>100	>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (54)	S-1006	\leq 0.05~3.13	0.2	0.39	0.78
	ceftibuten	\leq 0.05~6.25	0.2	0.39	0.78
	cefteram	\leq 0.05~6.25	0.39	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (54)	S-1006	\leq 0.05~3.13	0.39	0.78	3.13
	ceftibuten	\leq 0.05~6.25	0.39	1.56	3.13
	cefteram	\leq 0.05~25	1.56	6.25	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> (54)	S-1006	0.1~50	1.56	3.13	12.5
	ceftibuten	0.2~>100	6.25	25	>100
	cefteram	0.39~>100	6.25	25	50
<i>Enterobacter cloacae</i> (54)	S-1006	0.1~>100	3.13	12.5	25
	ceftibuten	0.1~>100	12.5	50	100
	cefteram	0.39~>100	25	100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (54)	S-1006	0.39~>100	6.25	25	>100
	ceftibuten	0.2~>100	12.5	25	50
	cefteram	0.2~>100	6.25	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (54)	S-1006	\leq 0.05~1.56	0.1	0.2	0.39
	ceftibuten	\leq 0.05~3.13	0.39	3.13	3.13
	cefteram	\leq 0.05~6.25	0.39	3.13	6.25
<i>Proteus vulgaris</i> (24)	S-1006	\leq 0.05~0.39	0.1	0.2	0.2
	ceftibuten	\leq 0.05~0.78	0.2	0.39	0.78
	cefteram	\leq 0.05~3.13	0.78	3.13	3.13
<i>Morganella morganii</i> (27)	S-1006	\leq 0.05~6.25	0.39	0.78	3.13
	ceftibuten	\leq 0.05~25	0.78	6.25	6.25
	cefteram	0.2~>100	3.13	25	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (54)	S-1006	6.25~>100	100	>100	>100
	ceftibuten	25~>100	>100	>100	>100
	cefteram	100~>100	>100	>100	>100

～3管程度優れた抗菌力を示した。*S. marcescens* には、対照2剤とほぼ同様であった。*P. mirabilis* には、 MIC_{50} 、 MIC_{80} 、 MIC_{90} とも対照2剤より2管ほど優れた抗菌力を示した。*P. vulgaris* には、CETBに1管、CFTMに4～5管優れた抗菌力を示した。*M. morgani* には、CETBに1管、CFTMには3管程度優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* には、対照2剤と同様大多数の株は100 μ g/ml以上の耐性を示した。

2. 体内動態

本剤の抗菌活性体であるS-1006の血中濃度は、 C_{max} 1.28 μ g/ml、 T_{max} 1.33時間、 $T_{1/2}$ 1.01時間でCFTMとほぼ同等の推移を示した (Fig. 1, Table 3, 4)。

尿中回収率は24時間までで、本剤は43.7%、CFTMは32.2%であった。尿中濃度を各時間で見ると、CFTMに比べて高い濃度が得られていた (Fig. 2, 3)。

総ピバリン酸血中濃度は、 C_{max} 0.55 μ g/ml、 T_{max} 3.00時間、 $T_{1/2}$ 2.65時間とCFTM-PI投与時と非常に良く似た推移を示し (Fig. 4, Table 3, 4)、また総ピバリン酸は分子量換算で、両剤いずれも90%以上が24時間までに尿中に回収されていた (Fig. 5)。

カルニチンの尿中排泄量をみると、両薬剤投与時ともにフリーカルニチン量は無投薬時のコントロールに比し差はみられなかったが、総カルニチン量はいずれ

でも上昇していた (Fig. 6)。

一方、カルニチンの血中濃度については、両薬剤とも総カルニチンおよびフリーカルニチンいずれも各時間において有意の変動を認めなかった (Fig. 7, 8)。

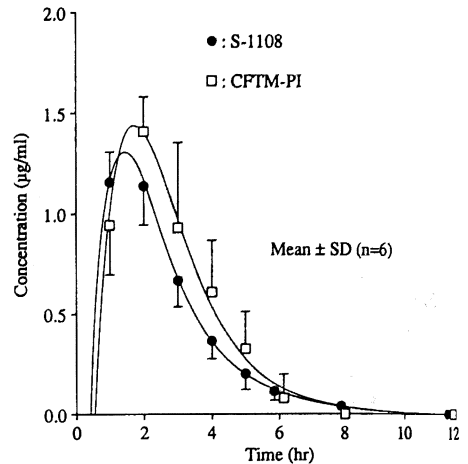


Fig. 1. Serum concentrations of S-1006 and cefteram after administration of 100 mg doses of S-1108 and cefteram pivoxil (CFTM-PI) to healthy volunteers.

Table 3. Pharmacokinetic parameters of S-1006 and total pivalic acid (TPA) after administration of S-1108 under the non-fasting conditions^{a)}

Dose	Compound	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12} (μ g·h/ml)
100 mg	S-1006	1.28 ± 0.33	1.33 ± 0.52	1.01 ± 0.11	3.86 ± 0.52
	TPA	0.55 ± 0.14	3.00 ± 0.63	2.65 ± 0.58	2.15 ± 0.18

a): All values are means ± standard deviations (n=6)

Table 4. Pharmacokinetic parameters of cefteram and total pivalic acid (TPA) after administration of cefteram pivoxil under the non-fasting conditions^{a)}

Dose	Compound	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12} (μ g·h/ml)
100 mg	cefteram	1.41 ± 0.15	1.83 ± 0.52	0.98 ± 0.24	4.30 ± 0.79
	TPA	0.46 ± 0.04	3.67 ± 0.52	2.09 ± 0.56	2.21 ± 0.51

a): All values are means ± standard deviations (n=6)

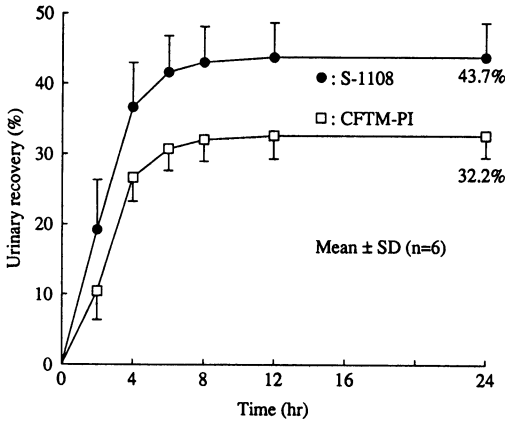


Fig. 2. Recovery of S-1006 and cefteram in urine after administration of 100 mg doses of S-1108 and cefteram pivoxil (CFTM-PI) to healthy volunteers.

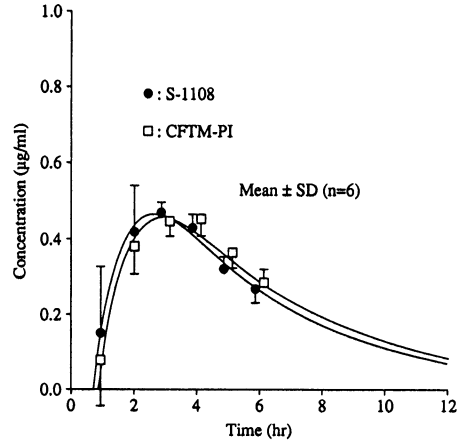


Fig. 4. Concentrations of total pivalic acid in serum after administration of 100 mg doses of S-1108 and cefteram pivoxil (CFTM-PI) to healthy volunteers.

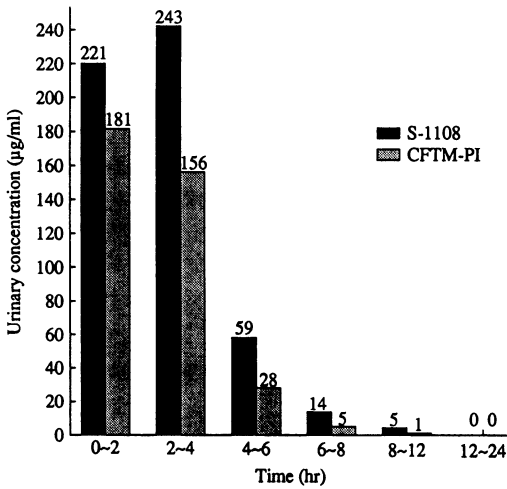


Fig. 3. Urinary concentrations of S-1006 and cefteram after administration of 100 mg doses of S-1108 and cefteram pivoxil (CFTM-PI) to healthy volunteers.

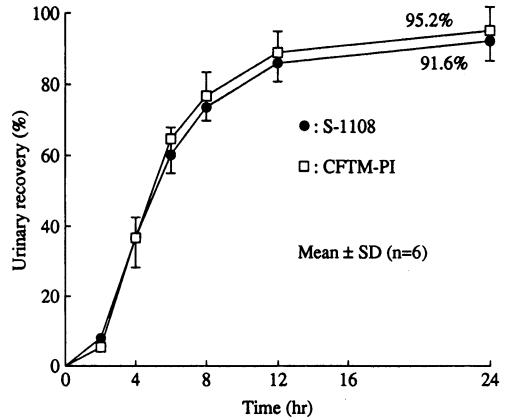


Fig. 5. Recovery of pivalic acid in urine after administration of 100 mg doses of S-1108 and cefteram pivoxil (CFTM-PI) to healthy volunteers.

3. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎

UTI 基準による総合臨床効果は 3 例中著効 2 例, 有効 1 例であった。起炎菌はいずれも *E. coli* で本剤に対する MIC はすべて 0.39 µg/ml 以下であり全株

3 日目には除菌されていた。主治医判定では著効 2 例, 有効 1 例であった。

2) 慢性複雑性膀胱炎

UTI 基準による総合臨床効果は, 17 例中著効 11 例, 有効 3 例, 無効 3 例で有効率 82.4% であった

(Table 5).

疾患病態別では、17例中16例が第4群で、その有効率は87.5%であり、第2群の1例は無効であった (Table 6)。

17例の投与前尿中分離菌は6菌種17株で、うち15株が消失し、除菌率は82.2%であった。これら消失した菌株のMICはすべて $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。一方、存続した2株 (*P. aeruginosa*, *S.*

marcescens 各1株)のMICは、 $>100 \mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 7)。本剤投与後の出現菌は、*S. epidermidis*と yeast-like organismの2株であった。

主治医判定では17例中著効10例、有効4例、やや有効1例、無効2例で有効率82.3%であった。これらCCCに対する臨床効果を投与量別によると、UTI基準による総合臨床効果、主治医判定いずれでもその有効率は、 $100 \text{mg} \times 3/\text{日}$ 投与群で4/7、 $150 \text{mg} \times 3/\text{日}$ 投与群で10/10と後者の方が良好であった (Table 8)。

3) 急性前立腺炎; *E. faecalis*による急性前立腺炎1例に $150 \text{mg} \times 3/\text{日}$ を14日間投与したところ菌は消失し、主治医判定は著効であった。

4) 安全性

本剤を投与した21例全例において、自他覚的副作用は認めず、臨床検査値の異常変動もみられなかった。

III. 考 察

尿路感染症の起炎菌は単純性のもものでは *E. coli* が約80%を占める。複雑性での起炎菌はグラム陽性菌からグラム陰性菌と多岐にわたり、外来での経口抗菌薬治療においてもより幅広い活性をもつものがより有用である。この点でニュー経口セフェム剤ならびに

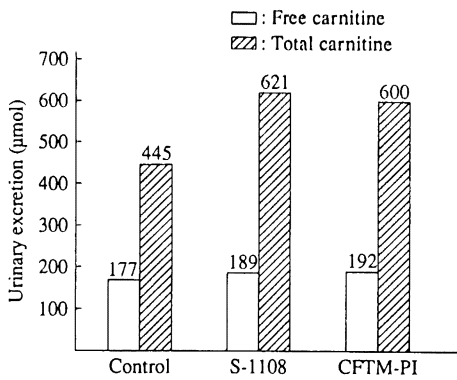


Fig. 6. Excretion of free and total carnitine in urine after administration of 100 mg doses of S-1108 and cefetram pivoxil (CFTM-PI) to healthy volunteers.

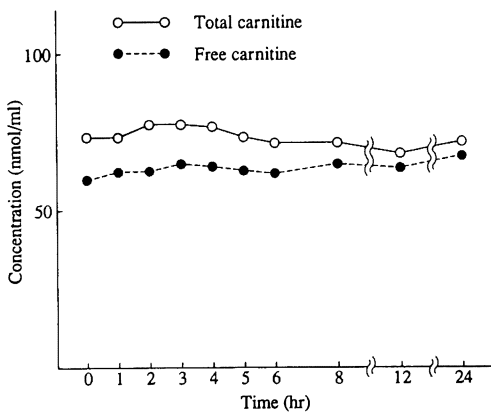


Fig. 7. Concentration of free and total carnitine after administration of a 100 mg dose of S-1108 to healthy volunteers.

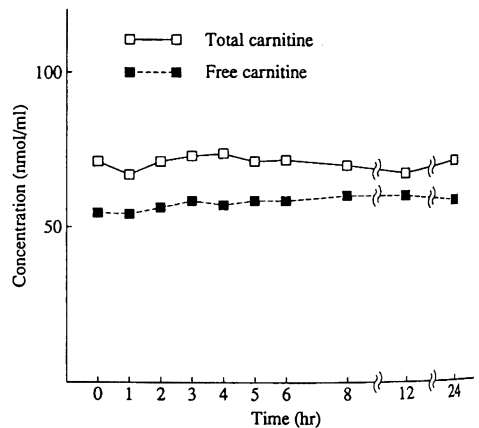


Fig. 8. Concentration of free and total carnitine after administration of a 100 mg dose of cefetram pivoxil (CFTM-PI) to healthy volunteers.

Table 5. Overall clinical efficacy of S-1108 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	11	2		13 (76%)
Decreased				
Replaced		1	1	2 (12%)
Unchanged			2	2 (12%)
Efficacy on pyuria	11 (65%)	3 (18%)	3 (18%)	Patient total 17
 Excellent		11 (65%)		Overall effectiveness rate 14/17 (82.4%)
 Moderate		3		
 Poor (including failure)		3		

ニューキノロン薬などがその適応となるが、後者は腸球菌、緑膿菌等に対しては前者にまさるが、安全性の点では原則として小児に使用できないなど前者の後塵を拝している。このような流れの中で、S-1108は塩野義製薬株式会社研究所で合成、スクリーニングされたエステル型のニュー経口セフェム系抗生物質で、内服後速やかに代謝・吸収されて抗菌活性を有するS-1006となる prodrug 型の抗菌薬である。S-1006は既存の経口セフェム剤よりさらにグラム陽性菌、陰性菌に対し幅広く強い抗菌力を示し、各種β-ラクタマーゼに安定で、β-ラクタマーゼ産生株に対しても抗菌力を有する薬剤であるとされている¹⁾。今回、我々は当教室で尿路感染症患者から分離された教室保存株に対する抗菌力測定、CFTM-PIを対照薬としたS-1108の体内動態の検討とともに、尿路感染症21例に対する本剤の臨床効果および安全性について検討した。抗菌力に関しては11菌種456株についてS-1006のMICを測定し、CETB、CFTMを対照薬としてMIC分布を比較した。その結果全般にS-1006のMIC分布は対照2剤より明らかにまさるか同等以上であった。ただし従来の経口セフェム剤と同様*E. faecalis*および*P. aeruginosa*には感受性株がほとんどなく、これら2菌種の尿路感染症には効果は期待できないと考えられた。また、*S. marcescens*に

おいては、MIC 100 μg/mlを超える高度耐性株も一部認められた。体内動態に関しては、抗菌活性体S-1006の血中濃度はCFTMとよく似た推移を示した。尿中回収率は24時間までで、本剤は43.7%、CFTMは32.2%であり、各採尿時間の尿中濃度も本剤の方が高い。

S-1108の主代謝産物であるピバリン酸はヒトでは大部分カルニチンと抱合し、ピバロイルカルニチンとして尿中に排泄されると言われている^{4, 5)} (Fig. 9)。カルニチンは脂肪酸の酸化過程に必須であり、主に長鎖脂肪酸と結合してミトコンドリア内へ脂肪酸を搬送する働きをもっている。長鎖脂肪酸はミトコンドリア内においてβ酸化を受け最終的にAcetyl-coenzyme-Aとなり、TCA cycleでのエネルギー産生に利用されたり、脂肪酸酸化を経てケトン体産生にも用いられている。Engel⁶⁾らによると、カルニチンの体内蓄積量は成人でおよそ100 mmol程度でその98%は筋肉内に、残る2%前後が肝臓などの他臓器や血液中にあり、体外排泄は便中に1%以下で残る大部分は尿中に排泄される。Melegh⁷⁾らは、本剤と同様ピバリン酸を側鎖にもつ pivampicillin を長期投与した場合、尿中カルニチン量特にピバロイルカルニチン量が増加したと報告している。藤井⁸⁾は、ピバリン酸を側鎖にもつ prodrug の安全性についてカルニチン

Table 6. Overall clinical efficacy of S-1108 in complicated UTI classified by the type of infection

UTI Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	1 st group (catheter indwelt)	0				
	2 nd group (post-prostatectomy)	1 (6%)	0	0	1	0 / 1
	3 rd group (upper UTI)	0				
	4 th group (lower UTI)	16 (94%)	11	3	2	14 / 16 (87.5)
	Subtotal	17 (100%)	11	3	3	14 / 17 (82.4)
Polymicrobial infection	5 th group (catheter indwelt)	0				
	6 th group (catheter not indwelt)	0				
	Subtotal	0				
Total		17 (100%)	11	3	3	14 / 17 (82.4)

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to S-1108 treatment in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^6 cfu/ml											Not done	Total		
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			100	100 <
<i>E. faecalis</i>														1 / 1	1 / 1
<i>E. coli</i>	1 / 1	7 / 7	2 / 2	2 / 2	2 / 2										12 / 12
<i>P. mirabilis</i>	1 / 1														1 / 1
<i>C. freundii</i>		1 / 1													1 / 1
<i>P. aeruginosa</i>													0 / 1		0 / 1
<i>S. marcescens</i>												0 / 1			0 / 1
Total	2 / 2	8 / 8	2 / 2	2 / 2	2 / 2							0 / 1	0 / 1	1 / 1	15 / 17 (88)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8. Clinical efficacy of S-1108 in complicated UTI by daily dose

1. UTI evaluation

Daily dose	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate
100 mg×3	7	3	1	3	—
150 mg×3	10	8	2	0	—
Total	17	11	3	3	82%

2. Doctor's evaluation

Daily dose	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
100 mg×3	7	2	2	1	2	—
150 mg×3	10	8	2	0	0	—
Total	17	10	4	1	2	82%

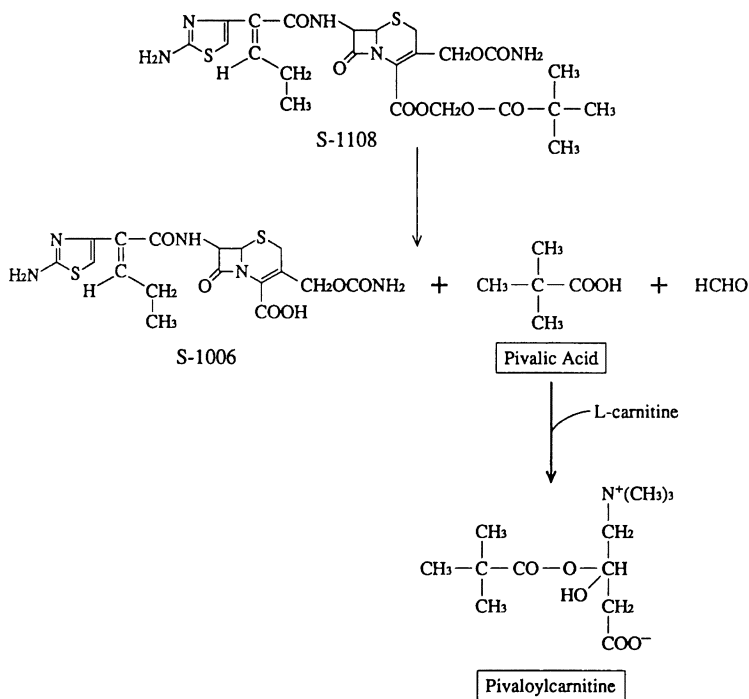


Fig 9. Chemical structure of S-1108 and its metabolic pathway.

代謝の検討の重要性を指摘している。そこで、ピバリン酸を側鎖にもつ prodrug である本剤の安全性を検討するため代謝物の体内動態を検討した。対照薬剤として本剤と同系統で同様の代謝が考えられており⁹⁾、すでに上市されている CFTM-PI (トミロン®錠) を取り上げ、主代謝物であるピバリン酸の血中・尿中

濃度推移及びその過程で抱合されると考えられているカルニチンについて、フリーカルニチンと総カルニチンの血中・尿中推移についても検討した。その結果ピバリン酸の血中濃度は両剤とも、S-1006 と CFTM の血中濃度推移によく対応し、両剤ともよく似た推移を示した。ピバリン酸の投与後 0～24 時間の尿中に

おける回収率(分子量換算)は、S-1108が91.6%、CFTM-PIが95.2%であり、両剤とも投与後体内でエステル部位が完全に加水分解され、それに伴ってピバリン酸が遊離するものと考えられた。今回測定しなかったが、前述のごとくピバリン酸の排泄は大部分カルニチンと抱合し、ピバロイルカルニチンとして解毒排泄されるといわれている^{4, 5)}。カルニチンの尿中排泄では、フリーカルニチンの排泄量は試験薬剤の服薬の有無に関係なくほぼ同様の値を示した。しかし、総カルニチンの尿中排泄量は薬剤非投与のコントロールに比し、薬剤投与後0~24時間で両剤とも平均150~180 μmol の増加を示していた。これは前述のごとく投与後代謝物として発生したピバリン酸と抱合したピバロイルカルニチンであると考えられた。一方血中のカルニチンは100 mg単回投与ではフリーカルニチン及び総カルニチンとも投与前値と同様の濃度であり、全く影響を受けないことを示唆していた。これらのことより、S-1108は内服後速やかに代謝され、抗菌活性を示すS-1006として吸収・排泄される一方、その主代謝物であるピバリン酸も速やかに吸収され、投与後24時間で、その大部分はカルニチン抱合体(ピバロイルカルニチン)として解毒排泄されることが示された。従って、本剤100 mgの単回投与の範囲では、代謝物であるピバリン酸の蓄積や、その排泄過程でのカルニチンの減少というようなことを示唆するデータはなく、少なくとも大人では、臨床において安全性の点で前述の代謝物が特に問題となることは無いと考えられた。

臨床検討に関しては、AUC 3例とCCC 17例および急性前立腺炎1例の計21例に本剤を投与し、その結果および安全性について検討した。AUC 3例では3/3の有効率を示し、起炎菌の全株が除菌された。CCC 17例の有効率も14/17(82.4%)と良好であった。また、細菌学的にも17株中15株88.2%が除菌されていた。これは全例単数菌感染で、しかも1例を除き16例が第4群であったことにもよると思われる。急性前立腺炎の1例は著効であった。この成績は、本剤の*in vitro*抗菌力および尿中濃度の高さを反映する妥当なものと考えられる。安全性に関しては、特別の問題を認めなかった。

以上より、本剤は尿路感染症全般に有用性の期待できる経口抗菌剤と考えられた。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について. *Chemotherapy* 29; 76~79, 1981
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準(第3版). *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 4) Nakashima M, Uematu T, Matsuno S, Yoshida T, Oguma T, Mizojiri K, Yamamoto S: Safety of S-1108, A new oral cephem antibiotic in human; 30th ICAAC, Abstr. No. 661, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 5) 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 36(4): 757~761, 1992
- 6) Engel A G: Carnitine deficiency syndromes and lipid storage myopathies. In Engel A G, Banker B Q (eds): *Myology*. McGraw-Hill, New York, pp 1663~1696, 1986
- 7) Melegh B, et al.: Pivampicillin-promoted excretion of pivaloyl carnitine in humans. *Biochem. Pharmacol.* 36: 3405~3409, 1987
- 8) 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(6): 130~137, 1990
- 9) 才川 勇, 田井 賢, 杉本由美子: T-2588 臨床第一相試験における血中および尿中代謝物について. *Chemotherapy* 34(S-2): 158~165, 1986

Basic and clinical studies on S-1108 in urology

Masayuki Kuwayama, Masuo Yamashita, Soichi Arakawa and Sadao Kamidono
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine
7-5-1 Kusunoki-cho, chuo-ku, Kobe 650, Japan

Kuhei Hirooka
Department of Urology, Kansai Rosai Hospital

Atushi Itani
Department of Urology, Hyogo Prefectural Awaji Hospital

Hiroshi Okada
Department of Urology, Miki City Hospital

Nobumasa Kataoka
Department of Medical Technology, Kobe University

We studied S-1108, a new oral cephem, for its antibacterial activity, absorption and excretion, as well as clinical pharmacology, clinical efficacy and side effects.

1) The *in vitro* antimicrobial activity of S-1006 was compared with that of ceftibuten and cefteram (CFTM) against 2 gram-positive cocci and 9 gram-negative rods from a total of 483 clinical isolates. Its activity against *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Morganella morganii* and *Proteus vulgaris* was clearly superior to that of CFTM. It showed no activity against *Enterococcus faecalis* or *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Six healthy male volunteers received 100 mg each of either S-1108 or CFTM-PI in the non-fasting state, and serum and urinary concentrations were determined. The serum concentration of S-1006 by bioassay was similar to that of CFTM : C_{max} 1.28 μg/ml, T_{max} 1.33 h, T_{1/2} 1.0 h and AUC (0~12) 3.86 μg·h/ml. The urinary recovery rate within 24 h was 43.7%, which was higher than that of CFTM. The serum concentration of pivalic acid was similar to that of CFTM : C_{max} 0.546 μg/ml, T_{max} 3.00 h, T_{1/2} 2.65 h. The urinary recovery rate of total pivalic acid within 24 h was over 90%. Urinary levels of free carnitine were not very different from those of the controls.

3) Three patients with acute uncomplicated cystitis and 17 patients with chronic complicated cystitis were treated with S-1108, and the therapeutic results were evaluated in accordance with the criteria proposed by the Japanese UTI Committee. In acute uncomplicated cystitis, the overall efficacy rate was 3/3, while in chronic complicated cystitis, it was 82.4%. In the latter cases, *P. aeruginosa* and *Serratia marcescens* persisted after treatment.

No side effects were observed in any of the cases.