

複雑性尿路感染症に対する S-1108 の臨床用量の検討

河田幸道・藤広 茂

岐阜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

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

大森弘之・公文裕巳

岡山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

中島光好

浜松医科大学薬理学教室

複雑性尿路感染症に対する新経口セフェム剤, S-1108 の臨床用量を検討する目的で, ceftoram pivoxil (CFTM-PI) を対照薬とした用量検討試験を二重盲検法により行なった。

対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性下部尿路感染症とし, 外来症例, カテーテル非留置症例, 年齢 16 歳以上 80 歳未満であることを条件とし, 腸球菌属, 緑膿菌感染例は含めないこととした。

S-1108 の投与量は 1 回 100 mg (S-1108-L 群) または 150 mg (S-1108-H 群), CFTM-PI は 1 回 100 mg (CFTM 群) とし, いずれも 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。

総合臨床効果において S-1108-L 群では 16 例中 15 例 (93.8%), S-1108-H 群では 15 例中 13 例 (86.7%), CFTM 群では 8 例全例が有効以上であり, 3 群間に有意差を認めなかった。また細菌消失率も S-1108-L 群の 19 株で 94.7%, S-1108-H 群の 16 株と CFTM 群の 12 株では 100% と, やはり 3 群間に有意差を認めなかった。

副作用の発現頻度はそれぞれ 0%, 4.2%, 4.2%, 臨床検査の異常値発現頻度は 5.9%, 5.9%, 14.3% と, いずれも 3 群間に有意差を認めなかったが, 有効性と安全性を勘案して判定した有用性は, S-1108-L 群が CFTM 群より有意に高かった。

これらの結果から, 複雑性尿路感染症に対する S-1108 の投与量は 1 日 300 mg が適当と結論した。

key words : S-1108, ceftoram pivoxil, 複雑性尿路感染症, 臨床用量

S-1108 は塩野義製薬(株)研究所で開発された経口セフェム剤で, 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¹⁾。

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受性の *Staphylococcus aureus* (MSSA) およびコアグラエゼ陰性 staphylococci (CNS) に対しては cefaclor (CCL) や ceftoram (CFTM) より強いが, メチシリン耐性の *S. aureus*

*〒500 岐阜市司町40

(MRSA) や *Enterococcus faecalis* に対しては、他の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, cefotiam (CTM) より優れ、CFTM と同等ないしやや優れるが、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては、他のセフェム剤と同様に弱いとされる^{2, 3)}。

本剤を経口投与した後の血中濃度は、約2時間でピークに達し、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⁴⁾。

本剤については1989年7月から全国規模の研究會が組織され、前期第2相試験が開始されたが、前期第2相試験においては臨床用量設定のための瀬踏み試験もあわせて行い、またこれに引き続き後期第2相試験において尿路感染症に対する臨床用量検討試験を行ったので、その成績を報告する。

I. 臨床用量設定のための瀬踏み試験

1. 対象および検付方法

本剤の抗菌スペクトルがグラム陽性菌からグラム陰性菌にまで広く及んでいることから、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た。患者条件はUTI薬効評価基準(第3版)⁵⁾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、瀬踏み試験の性格上、ほぼ確実に臨床効果が得られる症例を対象にしたいと考え、S-1006のMIC₅₀が0.78 μg/ml以下の菌種として、対象菌種を *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* に限定した。また対象症例の病像をより均一にするために、対象疾患を複雑性尿路感染症の中で最も一般的でかつ化学療法に対する反応が良好な単数菌による膀胱炎のうちのカテーテル非留置症例(UTI薬効評価基準における第4群)とし、さらに外来症例であること、年齢が70歳未満であることも条件として加えた。

これらの症例は1989年12月から1990年6月の間に、東京慈恵会医科大学附属病院、東京共済病院、岐阜大学医学部附属病院、岡山大学医学部附属病院およびその関連病棟の泌尿器科外来を受診した症例であり、いずれも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。

検討薬剤としては1錠中にS-1108を75mgおよび100mg含有する2種類の錠剤(塩野義製薬提供)を用意した。

1日投与量は推定常用量として300mg、推定最大

安全量として450mg、推定最低有効量として225mg(いずれも毎食後分3投与)を設定し、各基幹施設毎にまず推定常用量を3例に投薬(Step 1)、ついで推定最大安全量を3例に投薬(Step 2)、最後に推定最低有効量を3例に投薬(Step 3)することとしたが、この場合、各基幹施設の判定委員(小野寺昭一、斎藤 功、藤広 茂、公文裕巳)が各stepにおいて3例に対し有効かつ安全であることを確認した後に次のstepに進むこととした。

投薬期間は7日間とし、投薬前後に尿検査、尿培養を行い、UTI薬効評価基準に従って総合臨床効果、細菌学的効果などを判定したが、可能な限り3日目にも検査を行い、臨床効果の判定を行うこととした。

安全性については投薬前後に臨床検査を行い、異常変動の有無を検討するとともに、自・他覚的副作用についても観察した。また臨床効果と安全性を勘案して、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段階に判定した。

2. 成績

集積された症例は、step 1(300mg分3)で12例、step 2(450mg分3)で9例、step 3(225mg分3)で6例であり、全例を有効性の評価対象とした。各stepとも7日目の判定ではTable 1のように全例に有効以上の臨床効果が得られ、そのうち著効であった症例はstep 1で12例中8例、step 2で9例中7例、step 3で6例中5例であった。また3日目の判定が不可能であった症例はstep 1の1例のみであり、他の26例ではTable 2のように投与量に関係なくすべて有効以上の臨床効果が得られた。しかし著効であった症例はstep 1で11例中6例、step 2で9例中3例、step 3で6例中2例と、いずれも7日目判定の場合より低く、その主な理由は、3日目では膿尿の改善が不十分なためと考えられた。

投薬前の尿中から分離された細菌27株は、Table 3のように投与量に関係なく7日目にはすべて消失したが、3日目の時点ではstep 1の12株中 *E. coli* の1株と、step 2の9株中の *E. coli* の1株が消失しなかった。

これら27株中26株についてはMICが測定されたが、MICのrangeは0.1~3.13 μg/ml、ピークは0.39 μg/ml、MIC₅₀は0.39 μg/ml、MIC₉₀は0.78 μg/ml、MIC₉₉は1.56 μg/mlであった。また消失しなかった *E. coli* に対するMICは、step 1からの株が0.39 μg/ml、step 2からの株が1.56 μg/mlであった。

Table 1. Overall clinical efficacy
-7th day -

Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Step 1	12	8	4		12/12 (100)
Step 2	9	7	2		9/9
Step 3	6	5	1		6/6

Step 1 : 300 mg group

Step 2 : 450 mg group

Step 3 : 225 mg group

Table 2. Overall clinical efficacy
-3rd day -

Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Step 1	12	6	5		11/11* (100)
Step 2	9	3	6		9/9
Step 3	6	2	4		6/6

Step 1 : 300 mg group

* : no bacteriological test in 1 case

Step 2 : 450 mg group

Step 3 : 225 mg group

Table 3. Bacteriological response

Isolate	Treatment group	No. of strains	Eradication rate (%)	
			3rd day	7th day
<i>E. coli</i>	step 1	9	7/8*	9/9
	step 2	7	6/7	7/7
	step 3	4	4/4	4/4
<i>K. pneumoniae</i>	step 1	2	2/2	2/2
	step 2	2	2/2	2/2
	step 3	1	1/1	1/1
<i>P. mirabilis</i>	step 1	1	1/1	1/1
	step 2			
	step 3			
<i>E. cloacae</i>	step 1			
	step 2			
	step 3	1	1/1	1/1
Total	step 1	12	10/11* (90.9)	12/12 (100)
	step 2	9	8/9	9/9
	step 3	6	6/6	6/6

Step 1 : 300 mg group

* : no bacteriological test in 1 case

Step 2 : 450 mg group

Step 3 : 225 mg group

自・他覚的副作用を認めた症例は1例もなかった。また臨床検査値の異常変動は24例について検討されたが、step 1において1例にCPTの上昇(10→72)、他の1例に白血球数の減少(6100→3100→5000)が認められ、いずれも薬剤との因果関係は「あるかもしれない」と判定された。なお、step 2およびstep 3においては臨床検査値の異常変動は認められなかった。

臨床効果と安全性を勘案して判定した有用性は、Table 4のようにstep 1とstep 2の各1例が「どちらともいえない」と判定された以外は、いずれも「満足」あるいは「非常に満足」と判定された。

II. 後期第2相臨床用量検討試験

1. 対象および検討方法

前期第2相一般臨床試験において、尿路感染症に対するS-1108の有効性ならびに安全性が確認され、また用量設定のための漸踏み試験の結果、複雑性尿路感染症に対するS-1108の常用量(300 mg分3)、最大安全量(450 mg分3)、最小有効量(225 mg分3)がほぼ推定できたので、CFTM-PIを対照薬とした二重盲検法により、複雑性尿路感染症に対するS-1108の至適用量を検討することとした。

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下部尿路感染症とし、患者条件はUTI薬効評価基準に従い、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、病像をより均一にするために年齢の上限を80歳未満と定め、また外来症例でカテーテル非留置症例であること、前立腺術後の症例では術後1年以上を経過していることを条件として加えた。さらに本剤は対照薬のCFTM-PI同様、腸球菌属、緑膿菌、真菌には抗菌活性を示さないため、これらの細菌が分離された症例は有効性判定の対象から除外することとした。

これらの症例は1990年6月から1991年3月の間に東京慈恵会医科大学附属病院、東京共済病院、岐阜大学医学部附属病院、岡山大学医学部附属病院およびその関連病院の泌尿器科外来を受診した症例であり、いずれも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

検討薬剤として1錠中にS-1108 75 mgおよび100 mgを含有する2種類のフィルムコーティング錠(塩野義製薬提供)を、また対照薬剤として1錠中にCFTM-PI 100 mgを含有するフィルムコーティング錠(富山化学提供)を用いた。両剤は外觀が異なるため、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ダミ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。

対照薬剤としてCFTM-PIを選んだ理由は、S-1108と薬理作用が類似している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による。

3) 投与量および投与方法

対照薬剤として選んだ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回とすることとした。

一方S-1108については、用量設定のための漸踏み試験の結果から推定された常用量としての1日300 mgと、最大安全量と推定された1日450 mg(いずれも分3)の2用量について検討することとした。

各群とも1回投与分の薬剤(3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

Table 4. Clinical value

Treatment group	No. of patients	Markedly satisfactory	Satisfactory	Adequate	Unsatisfactory	Markedly unsatisfactory
Step 1	12	7	4	1		
Step 2	9	6	2	1		
Step 3	6	5	1			

Step 1 : 300 mg group

Step 2 : 450 mg group

Step 3 : 225 mg group

1箱に収め、薬剤名として「SF-DU」と表示し、組番号を付した。薬剤の割付けは6症例分を1組とし、各組毎に3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、24組(144例)割付けた。なお、目標症例数は72例とした。薬剤の投与は対象患者の受診順に、薬剤番号の若い順に行うこととした。なお、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。

薬剤の含量等の製剤試験は、試験開始前と終了後に、コントローラーが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 の測定は日本化学療法学会標準法⁶⁾に従い、S-1006 と CFTM の MIC を測定した。

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、所定の時期に所定の検査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4名の委員(小野寺昭一、斎藤 功、藤広 茂、公文裕巳)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・所見などの推移に基づき、「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について自・他覚的副作用を検討した。また、臨床検査値に及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、担当医師が UTI 薬効評価基準に従って、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、「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及ぼす影響を勘案して、担当医師が「安全」、「ほぼ安全」、「安全性に問題あり」、「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及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、臨床検査値に及ぼす影響の評価対象から除外された症例でも、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された副作用発現症例は概括安全度の評価対象に加えることとした。

有用性は有効性と安全性を勘案して、担当医師が長さ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によって判定した。有用性の評価対象は、有効性と概括安全度の評価対象とした症例としたが、薬剤との因果関係が「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された副作用または臨床検査値異常の発現症例は、有効性の評価対象から除外されていても有用性の評価対象に加えることとした。

7) 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、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。

8) 解析方法

開鍵後の資料の解析は、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 Kruskal-Wallis 検定(Dunnの多重比較検定)あるいは χ^2 検定(広津の多重比較検定)を用い、検定の有意水準は両側5%とした。

2. 成績

1) 供用薬剤の適合性

含量試験の成績は、表示力価に対し、試験開始前では S-1108 75 mg 錠が 103.6%, S-1108 100 mg 錠が 97.1%, CFTM-PI 100 mg 錠が 103.7%, また試験終了後では S-1108 75 mg 錠が 99.7%, S-1108 100 mg 錠が 101.3%, CFTM-PI 100 mg 錠が 98.5% 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ボ錠は実薬を全く含有しておらず、外観上も互いに識別不能であ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 5 に示したように全体で 70 例であったが、不完全例が 31 例あり、

これらを除く S-1108 300 mg 投与群 (S-1108-L 群) の 16 例, S-1108 450 mg 投与群 (S-1108-H 群) の 15 例, CFTM-PI 300 mg 投与群 (CFTM 群) の 8 例を有効性の評価対象とした。この場合、有効性評価の採用率において 3 群間に有意差を認め ($p=0.019$), 対照薬投与群である CFTM 群の有効性評価採用率が S-1108-L 群より有意に低かったが、S-1108-L 群と S-1108-H 群との間には有意差を認めなかった。有効性の評価対象から除外された理由は Table 6 に示したが、いずれも不適格例であり、菌数が 10^4 CFU/ml 未満であった症例が最も多く、ついで腸球菌属分離例、真菌分離例が多かった。

自・他覚的副作用は投薬が行われた 70 例全例を評

Table 5. Patients studied

No. of patients evaluated for	Treatment group ^{a)}			Statistical test ^{b)} (χ^2)
	S-1108-L	S-1108-H	CFTM	
Clinical efficacy	16	15	8	* ($p=0.019$) (S-1108-L : CFTM)
Clinical adverse reactions	22	24	24	NS ($p=1.000$)
Laboratory adverse reactions	17	17	21	NS ($p=0.366$)
Global safety	16	18	21	NS ($p=0.414$)
Clinical value	12	13	9	NS ($p=0.209$)
Total number of patients	22	24	24	

^{a)} S-1108-L : 300mg group
S-1108-H : 450mg group
CFTM : ceftam pivoxil 300mg group

^{b)} NS : not significant
 χ^2 : chi-square test
* : significant at 0.05 level

Table 6. Reasons for exclusion

Reason	Treatment group		
	S-1108-L	S-1108-H	CFTM
Disease other than target infection	1	1	2
Presence of indwelling catheter			1
Bacteriuria less than 10^4 CFU/ml	1	6	5
Infection due to <i>Enterococcus</i> spp.	3		5
Infection due to <i>P. aeruginosa</i>		1	1
Infection due to fungi	1	1	2
Total	6	9	16

評価対象とした。臨床検査値に及ぼす影響は、投薬前3日以内、投薬終了後3日以内に臨床検査が実施された S-1108-L 群の 17 例、S-1108-H 群の 17 例、CFTM 群の 21 例を評価対象とした。また概括安全度は、臨床検査値に及ぼす影響の評価対象とした 55 例中、血液学的検査が実施されなかった 1 例を除き、臨床検査は実施されなかったが副作用が発現した 1 例を加えた S-1108-L 群の 16 例、S-1108-H 群の 18 例、CFTM 群の 21 例を評価対象とした。有用性は、有効性と概括安全度ともに評価対象とした 29 例に、有効性の評価対象からは除外されたが副作用が発現した 2 例と、臨床検査値の異常変動が認められた 3 例を加えた S-1108-L 群の 12 例、S-1108-H 群の 13 例、CFTM 群の 9 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 39 例における患者背景因子を各薬剤群間で比較した成績を一括して Table 7

に示したが、いずれの項目に関しても 3 群間に有意差を認めず、また原因菌分布にも有意差を認めなかった。

原因菌に対する MIC 分布は Fig. 1 に示したが、S-1006 (A : B : C), CFTM (D : E : F) のいずれに関しても 3 群間に有意差を認めなかった。

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 44 株に対する S-1006 と CFTM の MIC の成績を Table 8 に示したが、グラム陽性菌 (GPB) に対しては S-1006 が僅かに優れ、グラム陰性菌 (GNB) に対しては同程度であった。

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 9 に示したように、無効例は S-1108-L 群に 1 例、S-1108-H 群に 2 例認められたが、CFTM 群には 1 例もなく、S-1108-L 群では 16 例中 15 例

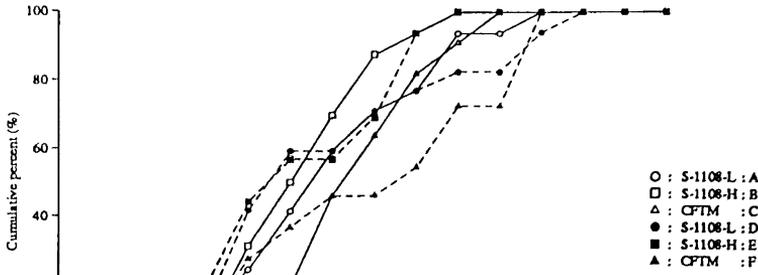
Table 7. Background characteristics of patients

Item	Category	Treatment group			Statistical test ^{*)}
		S-1108-L	S-1108-H	CFTM	
Sex	male	8	7	5	NS (χ^2) (p=0.763)
	female	8	8	3	
Age (years)	16~19	1			NS (KW) (p=0.550)
	20~29				
	30~39				
	40~49		1	1	
	50~59		1	2	
	60~69		7	4	
70~79	7	7	6		
80~		1			
Underlying disease	neurogenic bladder	11	10	3	NS (χ^2) (p=0.206)
	benign prostatic hyperplasia	2	2	4	
	bladder tumor		2		
	prostatic tumor	2		1	
	bladder calculus urethral stricture	1	1		
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection (group 4)	13	14	5	NS (χ^2) (p=0.185)
	polymicrobial infection (group 6)	3	1	3	
Symptom	+	9	7	6	NS (χ^2) (p=0.427)
	-	7	8	2	
Grade of pyuria	±	1			NS (KW) (p=0.407)
	+	4	6	1	
	#	7	6	4	
	##	4	3	3	
Grade of bacteriuria	10 ⁴	3	2		NS (KW) (p=0.262)
	10 ⁵	2	1		
	10 ⁶	2	4	1	
	10 ⁷	9	7	7	
	10 ⁸		1		

^{*)}NS : not significant

χ^2 : chi-square test

KW : Kruskal-Wallis test



MICs of Treatment group	MIC (µg/ml)	MIC (µg/ml)														Total	Statistical test (KW) ^{a)}	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-L : A				2	2	3	3	2	1	3		1				17	N.S (p=0.296)	2
	S-1108-H : B			1		4	3	3	3	1	1						16		1
	CFTM : C	1					1	3	2	2	1	1					11		
Cefteram	S-1108-L : D				2	5	3		2	1	1		2	1			17	N.S (p=0.284)	2
	S-1108-H : E	1			2	4	2		2	4	1						16		1
	CFTM : F	1				2	1	1		1	2		3				11		

a) KW : Kruskal-Wallis test
NS : not significant

Fig. 1. Sensitivity distributions of clinical isolates (10⁴CFU/ml)

Table 8. MICs of S-1006 and cefteteram for clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	MIC (µg/ml)				
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Geometric mean	Mode
a) GPB	11	S-1006	≤0.0125 - 25	0.78	6.25	0.8	0.78
		Cefteteram	≤0.0125 - 50	3.13	25	2.2	3.13
b) GNB	33	S-1006	0.1 - 12.5	0.78	6.25	0.8	0.39
		Cefteteram	0.1 - 25	0.39	6.25	0.7	0.2
Total	44	S-1006	≤0.0125 - 25	0.78	6.25	0.8	0.78
		Cefteteram	≤0.0125 - 50	0.39	25	0.9	0.2

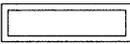
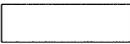
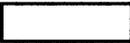
a) GPB : gram-positive bacteria
b) GNB : gram-negative bacteria

Table 9. Overall clinical efficacy related to the type of infection

Type of infection (UTI grouping)	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)	Statistical test (KW) ^{a)}
Monomicrobial infection (group 4)	S-1108-L	13	7	6		13/13 (100)	NS (p=0.831)
	S-1108-H	14	7	5	2	12/14 (85.7)	
	CFTM	5	2	3		5/5	
Polymicrobial infection (group 6)	S-1108-L	3	1	1	1	2/3	NS (p=0.837)
	S-1108-H	1		1		1/1	
	CFTM	3	1	2		3/3	
Total	S-1108-L	16	8	7	1	15/16 (93.8)	NS (p=0.910)
	S-1108-H	15	7	6	2	13/15 (86.7)	
	CFTM	8	3	5		8/8	

a) KW : Kruskal-Wallis test
NS : not significant

Table 10. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria		
	Treatment group						
Eliminated	S-1108-L	8	1	5	14		
	S-1108-H	7					
	CFTM	3					
Decreased	S-1108-L			1	1		
	S-1108-H						
	CFTM						
Replaced	S-1108-L	1		1	1		
	S-1108-H					3	
	CFTM					4	
Unchanged	S-1108-L						
	S-1108-H						
	CFTM						
Effect on pyuria	S-1108-L	8	1	7	Patient total		
	S-1108-H	8		7		16	
	CFTM	6	1	1		15	
 Excellent	S-1108-L	8 (50.0)					
	S-1108-H	7 (46.7)					
	CFTM	3					
 Moderate	S-1108-L	7 (43.8)	Effect on pyuria		Statistical test (KW) ^{a)}		
	S-1108-H	6 (40.0)				NS (p=0.368)	
	CFTM	5					Effect on bacteriuria
 Poor	S-1108-L	1 (6.3)					
	S-1108-H	2 (13.3)					
	CFTM						

^{a)} KW : Kruskal-Wallis test

NS : not significant

(93.8%), S-1108-H 群では 15 例中 13 例 (86.7%), CFTM 群で 8 例全例が有効以上となり, 3 群間に有意差を認めなかった。これを感染形態により分けて見た場合, S-1108-L 群の無効例は複数菌感染例, S-1108-H 群の無効例は 2 例とも単数菌感染例であった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿効果と細菌尿効果との関係は Table 10 に示したが, 膿尿効果, 細菌尿効果のいずれに関しても 3 群間に有意差を認めなかった。

(2) 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 11 に示したように, 3 群間に有意差を認めなかった。

(3) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 12 に示したように, S-1108-L 群において *Pseudomonas* sp. の 1 株が存続した以外はすべて消失し, 細菌消失率は S-1108-L 群で 94.7%, S-1108-H 群と CFTM 群では 100% と 3 群間に有意差を認めなかった。

細菌学的効果と MIC との関係は Table 13 に示したが, MIC が測定された 44 株では S-1108 の MIC, CFTM の MIC ともすべて 25 μ g/ml 以下であり, これらの株はいずれも消失した。S-1108-L 群で消失しなかった *Pseudomonas* sp. の 1 株については, MIC が測定されておらず, したがって細菌学的効果と MIC との関係は明確でなかった。

Table 11. Clinical efficacy assessed by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test (KW) ^{a)}
S-1108-L	16	6	8	1	1	14/16 (87.5)	NS (p=0.871)
S-1108-H	15	6	7	1	1	13/15 (86.7)	
CFTM	8	2	5	1		7/8	

^{a)} KW : Kruskal-Wallis test
NS : not significant

Table 12. Bacteriological response to the treatment

Treatment group		S-1108-L		S-1108-H		CFTM		Statistical test (χ^2) ^{d)}
		No of strains	Eradicated Persisted	No of strains	Eradicated Persisted	No of strains	Eradicated Persisted	
GPB ^{b)}	<i>S. aureus</i>			2	2	2	2	
	<i>S. epidermidis</i>	1	1					
	<i>S. haemolyticus</i>					1	1	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	1	1	1	1			
	<i>S. agalactiae</i>			1	1	1	1	
	<i>Corynebacterium</i> spp.	1	1	1	1			
sub total (%)		3	3	5	5	4	4	NS(p=1.000)
GNB ^{b)}	<i>E. coli</i>	5	5	4	4	1	1	
	<i>K. pneumoniae</i>	3	3	3	3	1	1	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	1	1			
	<i>E. cloacae</i>	1	1	1	1			
	<i>E. aerogenes</i>	1	1					
	<i>S. marcescens</i>					1	1	
	<i>Serratia</i> sp.	1	1					
	<i>P. mirabilis</i>	2	2					
	<i>P. penneri</i>					1	1	
	<i>M. morgani</i>			1	1			
	<i>Pseudomonas</i> spp.	1	1			1	1	
	<i>A. haemolyticus</i>					1	1	
	<i>A. lwoffii</i>					1	1	
	<i>A. faecalis</i>					1	1	
<i>Kluyvera</i> sp.	1	1						
GNC ^{c)}			1	1				
sub total (%)		16	15(93.8)	11	11(100)	8	8	NS(p=0.543)
Total (%)		19	18(94.7)	16	16(100)	12	12(100)	NS(p=0.471)

^{a)} GPB : gram-positive bacteria

^{b)} GNB : gram-negative bacteria

^{c)} GNC : gram-negative cocci

^{d)} NS : not significant

χ^2 : chi-square test

(4) 投薬後出現細菌

投薬後出現細菌は Table 14 に示したように、S-1108-L 群では 4 例 (25.0%) から 5 株、S-1108-H 群では 5 例 (33.3%) から 5 株、CFTM 群では 4 例から 7 株認められたが、その出現頻度に関して 3 群

間に有意差を認めなかった。出現菌種の内訳では、S-1108-L 群および S-1108-H 群から分離された菌がすべてグラム陽性球菌であったのに対し、CFTM 群から分離された 7 株は 4 株がグラム陽性球菌、3 株がグラム陰性桿菌であった点が若干異なっていた。

Table 13. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														Total			
		≤ 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	not done	
<i>S. aureus</i>	S-1108-L																		2/2
	S-1108-H								1/1	1/1									2/2
	CFTM										1/1	1/1							2/2
<i>S. epidermidis</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H													1/1					1/1
	CFTM																		1/1
<i>S. haemolyticus</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM																		1/1
Staphylococcus spp.	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H								1/1										1/1
	CFTM																		1/1
<i>S. agalactiae</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM	1/1		1/1															1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H								1/1										1/1
	CFTM																		1/1
sub total	S-1108-L																		3/3
	S-1108-H								2/2	1/1									5/5
	CFTM	1/1		1/1		1/1					1/1	1/1						1/1	4/4
<i>E. coli</i>	S-1108-L						1/1	3/3											5/5
	S-1108-H						2/2	1/1	1/1										4/4
	CFTM						1/1												1/1
<i>K. pneumoniae</i>	S-1108-L								2/2	1/1									3/3
	S-1108-H								1/1										3/3
	CFTM								1/1		1/1	1/1							1/1
<i>K. oxytoca</i>	S-1108-L					1/1													1/1
	S-1108-H								1/1										1/1
	CFTM																		1/1
<i>E. cloacae</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM									1/1									1/1
<i>E. aerogenes</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM									1/1									1/1
<i>S. marcescens</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM									1/1									1/1
<i>Serratia</i> sp.	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM																		1/1
<i>P. mirabilis</i>	S-1108-L					1/1	1/1												2/2
	S-1108-H																		1/1
	CFTM																		1/1
<i>P. penneri</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM						1/1												1/1
<i>M. morgani</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM						1/1												1/1
<i>Pseudomonas</i> spp.	S-1108-L																		0/1
	S-1108-H																		0/1
	CFTM																		1/1
<i>A. haemolyticus</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM																		1/1
<i>A. wolffi</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM																		1/1
<i>A. faecalis</i>	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM																		1/1
<i>Kluyvera</i> sp.	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM									1/1									1/1
GNC ³⁾	S-1108-L																		1/1
	S-1108-H																		1/1
	CFTM									1/1									1/1
sub total	S-1108-L				2/2	2/2	2/2	3/3	3/3	2/2	1/1	1/1							15/16
	S-1108-H																		11/11
	CFTM					2/2	1/1	1/1	1/1	2/2	1/1	1/1						3/3	8/8
Total (eradication rate %)	S-1108-L				2/2	2/2	3/3	3/3	3/3	2/2	1/1	3/3						1/2	18/19 (94.7)
	S-1108-H				1/1	4/4	3/3	3/3	3/3	3/3	1/1	1/1							16/16 (100)
	CFTM	1/1				2/2	1/1	1/1			1/1	2/2						1/1	12/12 (100)

¹⁾ GPB : gram-positive bacteria

²⁾ GNB : gram-negative bacteria

³⁾ GNC : gram-negative cocci

(5) 安全性

自・他覚的副作用は Table 15 に示したように、S-1108-L 群では 1 例も認められず、S-1108-H 群の 1 例 (4.2%) に中等度の胃腸障害が、また CFTM 群の 1 例 (4.2%) に軽度の動悸とめまいが認められたが、その発現頻度に関して 3 群間に有意差を認めなかった。なお、2 例とも投薬は継続された。

臨床検査値の異常変動は Table 16 に示したように、S-1108-L 群の 1 例 (5.9%) に GOT (28→50→42) と GPT の上昇 (34→61→63) が、S-1108-H 群の 1 例 (5.9%) に GOT の上昇 (22→45) が認めら

れた。また CFTM 群では 3 例 (14.3%) に異常が認められたが、その内訳は血小板増多が 2 例 ($32.9 \times 10^4 \rightarrow 42.0 \times 10^4 \rightarrow 45.9 \times 10^4$ および $30.3 \times 10^4 \rightarrow 38.6 \times 10^4 \rightarrow 25.5 \times 10^4$)、BUN (23.9→34.7) と血清クレアチニンの上昇 (1.6→1.8) であった。しかし、臨床検査値の異常変動発現頻度に関して 3 群間に有意差は認められなかった。

概括安全度は Table 17 に示したが、CFTM 群の 1 例が「安全性に問題あり」と判定された以外、他はすべて「安全」または「ほぼ安全」と判定され、3 群間に有意差を認めなかった。

Table 14. Strains^{a)} appearing after treatment

Isolate		Treatment group			Statistical test (χ^2) ^{a)}
		S-1108-L	S-1108-H	CFTM	
GPB ^{b)}	<i>S. epidermidis</i>	2			NS (p=0.074)
	<i>S. haemolyticus</i>		1		
	<i>S. hominis</i>		1		
	<i>E. faecalis</i>	3	2	3	
	<i>E. faecium</i>		1		
<i>E. durans</i>			1		
sub total		5	5	4	
GNB ^{c)}	<i>M. morgani</i>			1	
	<i>P. aeruginosa</i>			1	
	<i>Alcaligenes sp.</i>			1	
sub total				3	
Total		5	5	7	
No. of patients in whom strains appeared / Total no. of patients		4/16 (25.0)	5/15 (33.3)	4/8	NS (p=0.472)

^{a)} Regardless of bacterial count

^{b)} GPB : gram-positive bacteria

^{c)} GNB : gram-negative bacteria

^{a)} χ^2 : chi-square test

NS : not significant

Table 15. 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 (χ^2) ^{a)}
S-1108-L										0/22 (0.0)	
S-1108-H	72	M	stomach disorder	1	continued	none	6	moderate	possible	1/24 (4.2)	NS (p=0.624)
CFTM	71	F	dizziness palpitation	5	continued	none	7	mild	probable	1/24 (4.2)	

^{a)} χ^2 : chi-square test

NS : not significant

Table 16. Abnormal findings in laboratory tests

Abnormal finding	Treatment group			Statistical test ^{a)} (χ^2)
	S-1108-L	S-1108-H	CFTM	
Platelet ↑			2	
S-GOT・S-GPT ↑	1			
S-GOT ↑		1		
BUN・S-creatinine ↑			1	
Incidence (%)	1/17 (5.9)	1/17 (5.9)	3/21 (14.3)	NS (p=0.574)

^{a)} χ^2 : chi-square test
NS : not significant

Table 17. Global safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Safety			Safety rate(%) ^{a)}	Statistical test(KW) ^{b)}
			Almost safe	slightly doubtful	Not safe		
S-1108-L	16	15	1			16/16 (100)	NS (p=0.723)
S-1108-H	18	16	2			18/18 (100)	
CFTM	21	18	2	1		20/21 (95.2)	

^{a)} Safety rate = $\frac{\text{Safe} + \text{Almost safe}}{\text{No. of patients evaluated}} \times 100$

^{b)} KW : Kruskal-Wallis test
NS : not significant

(6) 有用性

有効性と安全性を勘案して担当医師が判定した有用性は、Fig. 2 に示したように 3 群間に有意差を認め ($p=0.036$)、S-1108-L 群の有用性が CFTM 群のそれより有意に高かった。

III. 考 察

1. 瀬踏み試験について

各種感染症に対する抗菌剤の至適用量を見出すことは臨床的にきわめて重要なことであり、近年、各種の臨床用量検討試験が行われるようになってきた。しかし、比較的少数例の検討からの確に臨床用量を見出すことは実際には困難な場合が多く、尿路感染症に対する臨床用量検討試験の方法も、いまだ確立しているとは言いがたい。

最近、用量検討のひとつの方法として、第 1 相試験の成績から推定常用量を設定し、確実に臨床効果が期待できる軽症の感染症 3 例にこの推定常用量を投与

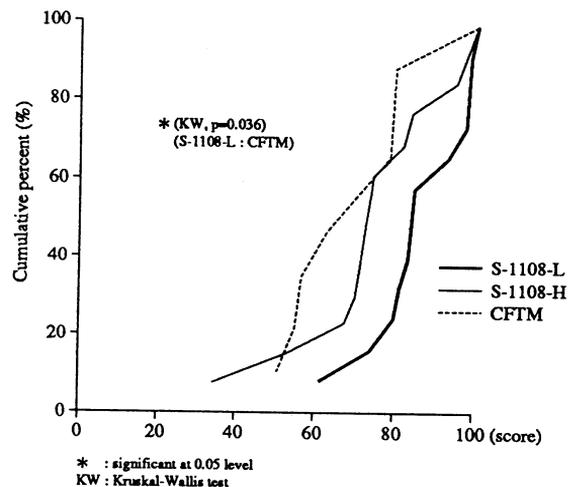


Fig. 2. Clinical value

し、効果が確認されたら、つぎに推定最大安全量を3例に投与、最後に推定最低有効量を3例に投与し、これを2～3施設で確認する方法が紹介されている⁷⁾。この方法で至適用量を見出すことができるとすれば、少数例の検討で至適用量が見出せることになり、優れた方法と考えられたので、前期第2相試験においてこの方法により、臨床用量設定のための瀬踏み試験を行うこととした。

まず常用投与量については、S-1108 100 mg 内服後8時間目の尿中濃度が約10 µg/mlとなり、この濃度で *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *P. mirabilis*, *P. vulgaris* など、本剤に感性の主要尿路感染菌の発育をほぼ確実に抑制できること、本剤と抗菌力、抗菌スペクトルが類似し、尿中排泄度も近似した CFTM-PI の複雑性尿路感染症に対する常用投与量が100 mg、1日3回であることなどから、本剤の複雑性尿路感染症に対する常用投与量を、CFTM-PI 同様1回100 mg、1日3回と推定した。

また最大安全量としては、第1相臨床試験における連投試験で安全性の確認された1回150 mg、1日3回を、最低有効量としては本剤の尿中濃度と主要感染菌に対する MIC 値より、1回75 mg、1日3回と推定した。

結果的にこの3用量を投与したすべての症例において有効性が証明されたが、確実に臨床効果が期待できる症例のみを対象としたことを考えれば当然の結果であり、この成績により、推定した常用量が至適であったか否かは、正確には二重盲検法による用量設定試験の結果を待たねばならなかった。また、初めて試みた瀬踏み試験を通じて得た所感は、まず第1に、確実に効果が期待できる症例であることを条件としたため、対象症例の選択基準が厳しくなり、その結果として症例の集積に予想外の長期間を要したことであった。第2に、外来患者が対象の場合は、経日的に臨床経過を追跡することは実地上困難であるため、症状の改善における各用量間の差を見出しにくいことであった。

なお、3日目判定と7日目判定の成績の比較から、3日間の投薬ではなお膿尿の改善が不十分であり、本剤の薬効を評価するためには7日間の投薬が必要と考えられた。

2. 後期第2相臨床用量検討試験について

瀬踏み試験の結果から推定された常用投与量を、複雑性尿路感染症に対する至適投与量としてよいかどうかを検討するために、CFTM-PI を対照薬とした二重盲検比較試験を行った。

対照群である CFTM 群における不完全例が有意に多く、3群間に有意差を認めた。しかし、評価対象から除外された症例は全て不適格例であり、試験の中止など、成績に影響を及ぼすと考えられる症例は含まれていなかったこと、また、評価対象とした症例の背景因子および原因菌の分布において3群間に有意な偏りを認めなかったことにより、至適用量の検討は可能と判断した。

今回の検討で得られた成績は、総合臨床効果、細菌学的効果、担当医師が判定した臨床効果のいずれに関しても3群間に有意差を認めず、ともに高い効果が得られた。これは対象をカテーテル非留置の下部尿路感染症に限り、また外来症例としたこと、さらに高剤に耐性であることが明らかな腸球菌属、緑膿菌、真菌を対象から除外したため、むしろ当然とも言えよう。

また安全性に関しても、自・他覚的副作用の発現率、臨床検査の異常値発現頻度、概括安全度のいずれに関しても3群間に有意差を認めなかった。

しかし有用性に関しては3群間に有意差が認められ、S-1108-L 群の有用性が CFTM 群より有意に高い成績であった。これは S-1108-L 群には副作用が1例もみられず、臨床検査値の異常変動症例が1例にのみ認められたのに対し、CFTM 群では副作用が1例に認められ、臨床検査値の異常変動が3例に認められたことを反映したものと考えられた。

これらの諸点を勘案して総合的に判断すると、S-1108-H 群が S-1108-L 群より優れていると判断できる根拠は見当たらず、したがって複雑性尿路感染症に対する S-1108 の投与量は、1回100 mg、1日3回が適当と考えられた。なお、この結果から瀬踏み試験において推定した常用投与量が適切なものであったことがはじめて証明されたものと考えられた。

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)

東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科：清田 浩

東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科：

小野寺明一

東京共済病院泌尿器科：斎藤 功

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

高山赤十字病院泌尿器科：武田明久

岡山大学医学部附属病院泌尿器科：宇埜 智

岡山市立市民病院泌尿器科：難波克一

岡山赤十字病院泌尿器科：近藤捷嘉

津山中央病院泌尿器科：赤枝輝明

呉共済病院泌尿器科：那須良次

鳥取市立病院泌尿器科：早田俊司

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設：渡辺邦友

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. 29th 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. 30th 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. 29th ICAAC, Abstr. No. 370, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 紺野昌俊: 第 2 相試験における用量設定試験について, 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価検討委員会報告説明会。東京, 1989

Dose-finding study on S-1108 in complicated urinary tract infections

Yukimichi Kawada and Shigeru Fujihira
Department of Urology, Gifu University School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu-shi, 500 Japan

Toyohei Machida and Shoichi Onodera
Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

Isao Saitoh
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Hiroyuki Ohmori and Hiromi Kumon
Department of Urology, Okayama University, Medical School

Kazue Ueno
Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

Mitsuyoshi Nakashima
Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

To find the optimal dose of S-1108, a new oral cephem, in the treatment of complicated urinary tract infections, we performed a double-blind study using ceftem pivoxil (CFTM-PI) as the control drug.

The subjects were patients with complicated lower urinary tract infections with pyuria of at least 5 WBCs/HPF and bacteriuria of at least 10^4 CFU/ml. Only outpatients without indwelling catheters aged 16 to 79 years old were enrolled in the study. Patients infected with *Enterococcus* spp. or *Pseudomonas aeruginosa* were excluded.

Patients were treated with 100 mg of S-1108 (S-1108-L), 150 mg of S-1108 (S-1108-H), or 100 mg of CFTM-PI (CFTM) 3 times daily for 7 days. Overall clinical efficacy was evaluated on the basis of criteria proposed by the Japanese UTI Committee.

The patients judged excellent or moderate were 15 out of 16 in the S-1108-L group (93.8%), 13 out of 15 in the S-1108-H group (86.7%), and all 8 in the CFTM group. The differences were not statistically significant. Bacteriological eradication rates were 94.7% of 19 strains in the S-1108-L group, 100% of 16 strains in the S-1108-H group and 100% of 12 strains in the CFTM group, with no statistically significant differences.

Clinical adverse reactions were observed in none of the patients in the S-1108-L group and in 4.2% of the patients in the S-1108-H and CFTM groups. Laboratory adverse reactions were experienced in 5.9% of the patients in the S-1108-L and S-1108-H group and in 14.3% of those in the CFTM group. There was no statistically significant differences in the incidences between the 3 groups of either clinical or laboratory adverse reactions. Clinical value was assessed as significantly higher in the S-1108-L group than in the CFTM group.

We concluded that the optimal daily dose of S-1108 in the treatment of complicated urinary tract infections is 100 mg t. i. d.