

産婦人科領域における S-1108 の基礎的、臨床的検討

山元貴雄・保田仁介・岩破一博・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科*

(主任 岡田弘二教授)

初田和勝

国立福知山病院産婦人科

新しく開発されたエステル型経口セフェム系抗生剤 S-1108 の産婦人科領域における有用性を評価するため、本剤の組織移行性の検討ならびに感染症例に対する応用を試み、以下の成績を得た。

単純子宮全摘例 14 例および産褥婦人 4 例に S-1108 を 200 mg 経口単回投与し、末梢静脈血中、子宮動脈血中、各性器組織内および乳汁中の S-1006 濃度を測定した。

絶飲食の条件下で術前に S-1108 を投与した単純子宮全摘例における S-1006 血清中濃度は末梢血、動脈血いずれも 1 時間 20 分後から検出され、最高値は 3 時間 38 分後にあり、それぞれ 0.47 $\mu\text{g/ml}$ 、0.42 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後漸減し、6 時間 48 分後には 0.16 $\mu\text{g/ml}$ 、0.15 $\mu\text{g/ml}$ を示した。各性器組織内の S-1006 濃度は 2 時間 55 分後から全ての組織において検出され、最高値は概ね 2 時間 55 分～3 時間 38 分後で 0.25 $\mu\text{g/g}$ ～0.48 $\mu\text{g/g}$ 、6 時間 48 分後で 0.09 $\mu\text{g/g}$ ～0.11 $\mu\text{g/g}$ を示した。

産褥婦人に食後投与した場合の S-1006 血清中濃度の最高値は投与後 2 時間で平均 3.08 $\mu\text{g/ml}$ であり、6 時間後には平均 0.55 $\mu\text{g/ml}$ を示した。乳汁中の S-1006 濃度は投与 6 時間後迄全例検出限界以下であった。

子宮内膜炎 10 例、卵管炎 4 例およびバルトリン腺膿瘍 2 例の計 16 例の産婦人科性器感染症に対して S-1108 の投与を行った。投与方法は 1 回 100～150 mg を 1 日 3 回食後経口投与した。

臨床効果は全例有効と優れた成績であった。細菌学的には、14 例から 12 菌種、17 株が検出され、16 株が消失、1 株が存続 (*Enterococcus faecalis*) で、細菌学的効果 (菌消失率) は 94.1% を示した。

自覚的な副作用および臨床検査値異常の発現は、基礎例・臨床例とも全例に認められなかった。

key words : S-1108, 血清中濃度, 女性性器組織内濃度, 乳汁中濃度, 産婦人科領域感染症

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所で新しく開発されたエステル型経口セフェム系抗生剤である。S-1108 は、抗菌活性を示す S-1006 の 4 位カルボン酸にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させ経口吸収性を高めたいわゆるプロドラッグである¹⁾。S-1108 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され、抗菌活性体である S-1006 として血中・組織内に分布する。ピバロイルオキシメチル基は、生体内においてピバリン酸およびホルムアルデヒドとなる。ピバリン酸はカルニチン抱合体として尿中に排泄され、ホルム

アルデヒドは速やかに二酸化炭素と水に分解される²⁾。

S-1006 はグラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌に至るまで広範囲な抗菌スペクトラムを有する。本剤は特にメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対して cefaclor (CCL), ceftemam (CFTM) に比し強い抗菌力を示し、*Pseudomonas aeruginosa* に対してもある程度の抗菌力を示すが、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* に対する抗菌力は、他のセフェム剤同様、弱いと報告されている²⁾。また、S-1006

*〒602 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465

は penicillinase および cephalosporinase に対して CCL, cefixime (CFIX), CFTM, cefotiam (CTM) より安定であるが, oxyiminocephalosporinase に対して, 他の薬剤同様, やや不安定とされている²⁾。

健康成人に本剤を食後単回経口投与した際の S-1006 最高血中濃度は投与後約 2 時間で得られ, 100 mg 投与時で 1.08 μ g/ml, 150 mg 投与時で 1.82 μ g/ml, 200 mg 投与時で 2.62 μ g/ml を示し, 血中半減期は約 1 時間, 投与後 24 時間迄の尿中排泄率は約 40% と報告されている²⁾。

今回, 我々は産婦人科領域における S-1108 の組織移行性を中心とする基礎的検討ならびに感染症例に対する臨床的有用性の評価を行う機会を得たので報告する。

なお, 本治験はあらかじめ被験者に対し試験内容を説明し, 同意を得たうえで実施した。治験期間は 1989 年 8 月から 1991 年 3 月までの 20 ヶ月間である。

I. 血清中, 性器組織および乳汁への移行性の検討

1. 対象ならびに方法

1) 血清中および性器組織内濃度

S-1108 の血清中濃度および性器組織への移行を検討する目的で, 子宮筋腫, 子宮内膜症, 上皮内癌の治療のため単純子宮全摘除術施行症例 14 例を対象として, 絶飲食の条件下で術前に本剤を 200 mg 経口単回投与した。使用製剤はすべて S-1108 100 mg (力価)錠とした。

術中両側子宮動脈結紮時に子宮動脈血および末梢静脈血を採取し, 卵管, 卵巣および子宮を摘出した。検体採取時間は本剤投与後 1 時間 19 分から 6 時間 48 分迄である。なお, 摘出臓器の採取時間は両側子宮動脈結紮時とし, 摘出した子宮は内膜, 筋層, 頸部, 腔部の 4 種の組織に分類した。

採取した血液は可及的速やかに血清分離し, 各組織は生理食塩水を用いて洗浄し, 濃度測定に供するまで -20°C にて凍結保存した。

2) 血清中および乳汁中濃度

S-1108 の血清中濃度および乳汁中への移行を検討する目的で, 産褥婦人 4 例を対象として, 食後に本剤を 200 mg 経口単回投与した。使用製剤はすべて S-1108 100 mg (力価)錠とした。

血液および乳汁の採取時間は, 本剤投与後, 1, 2, 4, 6 時間とした。

採取した血液および乳汁はともに直ちに遠心分離し, その上清を濃度測定に供するまで -20°C にて凍結保存した。

3) 濃度測定

血清中, 性器組織内および乳汁中における S-1006 濃度測定は塩野義製薬株式会社研究所において, *Escherichia coli* 7437 株を検定菌とする bioassay 法により施行した。なお, 測定限界値は血清および乳汁の場合 0.01 μ g/ml, 性器組織の場合 0.03 μ g/g である。

2. 結果

1) 血清中および性器組織内濃度

絶飲食の条件下で術前に S-1108 を 200 mg 経口単回投与した時の S-1006 血清中濃度および性器組織内濃度の測定値を Table 1 に, 血清中濃度の推移を Fig. 1 に, 性器組織内濃度の推移を Fig. 2 に示した。

末梢静脈血清中および子宮動脈血清中の S-1006 濃度はいずれも投与 1 時間 20 分後から検出され, 3 時間 38 分後にそれぞれ 0.47 μ g/ml, 0.42 μ g/ml と最高値を示し, 以後漸減し, 6 時間 48 分後にはそれぞれ 0.16 μ g/ml, 0.15 μ g/ml を示した。

各性器組織内の S-1006 濃度は投与 2 時間 55 分後から全ての組織において検出され, 各組織間で多少の差は認められるものの, 最高値は概ね 2 時間 55 分～3 時間 38 分後で 0.25 μ g/g～0.48 μ g/g であり, 6 時間 48 分後でも 0.09 μ g/g～0.11 μ g/g を示した。

2) 血清中および乳汁中濃度

産褥婦人に S-1108 を 200 mg 経口単回食後投与した時の S-1006 血清中濃度および乳汁中濃度の測定成績を Table 2 に示した。S-1006 最高血清中濃度は投与後 2 時間で平均 3.08 μ g/ml であり, 6 時間後には平均 0.55 μ g/ml を示した。乳汁中の S-1006 濃度は投与 6 時間後迄全例検出限界以下であった。

II. 臨床例の検討

1. 対象ならびに方法

1) 対象

経口抗生剤の適応と判断される中等症以下の子宮内膜炎 10 例, 卵管炎 4 例およびバルトリン腺膿瘍 2 例の産婦人科性器感染症患者 16 例を対象とした。

2) 投与方法

S-1108 1 回 100 mg または 150 mg を 1 日 3 回食後経口投与した。投与期間は 7 日 (1 例のみ 14 日) とし, 総投与量は 2.1 または 3.15 g (1 例のみ 4.2 g) であった。使用製剤は S-1108 75 mg (力価)錠または 100 mg (力価)錠とした。

なお, 本剤投与期間中は他の抗菌性薬剤等の併用投与は行っていない。

Table 1. Concentrations of S-1006 in serum and tissue after a single oral 200mg dose of S-1108

Case no.	Name	Time	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
			Peripheral vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	M.H	1 h 19min	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03		<0.03	<0.03	<0.03
2	K.M	1 h 20min	0.04	0.04	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
3	Y.N	1 h 40min	0.02	0.02	<0.03	<0.03		<0.03	<0.03	<0.03
4	F.O	2 h 10min	0.03	0.03	<0.03	<0.03		<0.03	<0.03	<0.03
5	A.Y	2 h 55min	0.42	0.40	0.33	0.28	0.24	0.25	0.30	0.42
6	F.A	3 h 25min	0.12	0.11	0.08	0.10		0.07	0.08	0.09
7	S.A	3 h 27min	0.41	0.40	0.23	0.24	0.22	0.21	0.24	0.32
8	Y.T	3 h 38min	0.47	0.42	0.30	0.27	0.28	0.22	0.31	
9	H.M	3 h 48min	0.12	0.11	0.07	0.09		0.08	0.09	0.11
10	M.K	4 h 20min	0.27	0.24	0.13	0.18	0.11	0.09	0.12	0.19
11	K.T	4 h 57min	0.11	0.10	0.05	0.09	0.04	0.06	0.07	0.10
12	H.N	5 h 02min	0.21	0.18	0.09	0.08	0.06	0.08	0.48	0.28
13	M.T	5 h 35min	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
14	M.H	6 h 48min	0.16	0.15	0.10	0.09		0.11	0.09	

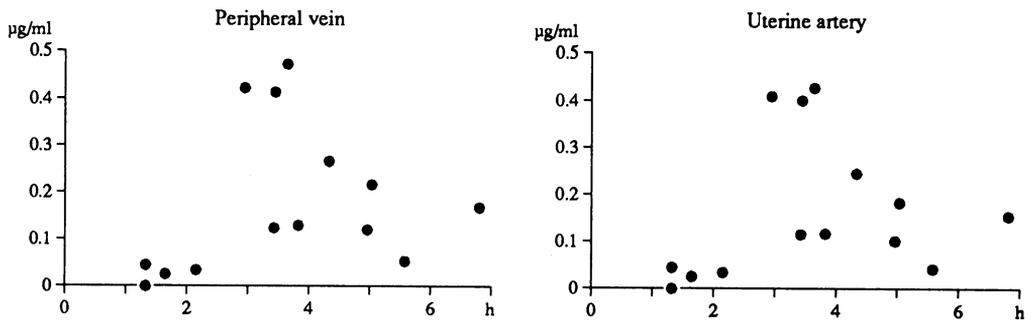


Fig. 1. Serum concentration of S-1006 after a single oral 200 mg dose of S-1108

3) 効果判定基準

臨床効果の判定は次の基準により行った。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

無効：主要自覚症状が3日を経過しても改善されない場合。

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効とせず、すべて有効と判定した。

2. 臨床成績

Table 3 に本剤投与症例の年齢、体重、診断名お

よび1日投与量、投与期間、総投与量、分離菌、細菌学的効果、臨床効果ならびに副作用の有無を示した。

1) 臨床効果

子宮内膜炎10例、卵管炎4例およびバルトリン腺膿瘍2例の産婦人科性器感染症16例に本剤の投与を行ったところ、臨床効果は全例が有効と優れた成績を示した (Table 3)。

細菌学的には、分離菌は16例中14例から検出された。感染形態としては、単独菌感染は11例で、その内訳は、*Staphylococcus* 属を主体とするグラム陽性菌6例、*E. coli* を主体とするグラム陰性菌4例、*Bacteroides* sp. 1例で、これらに対する本剤の効果

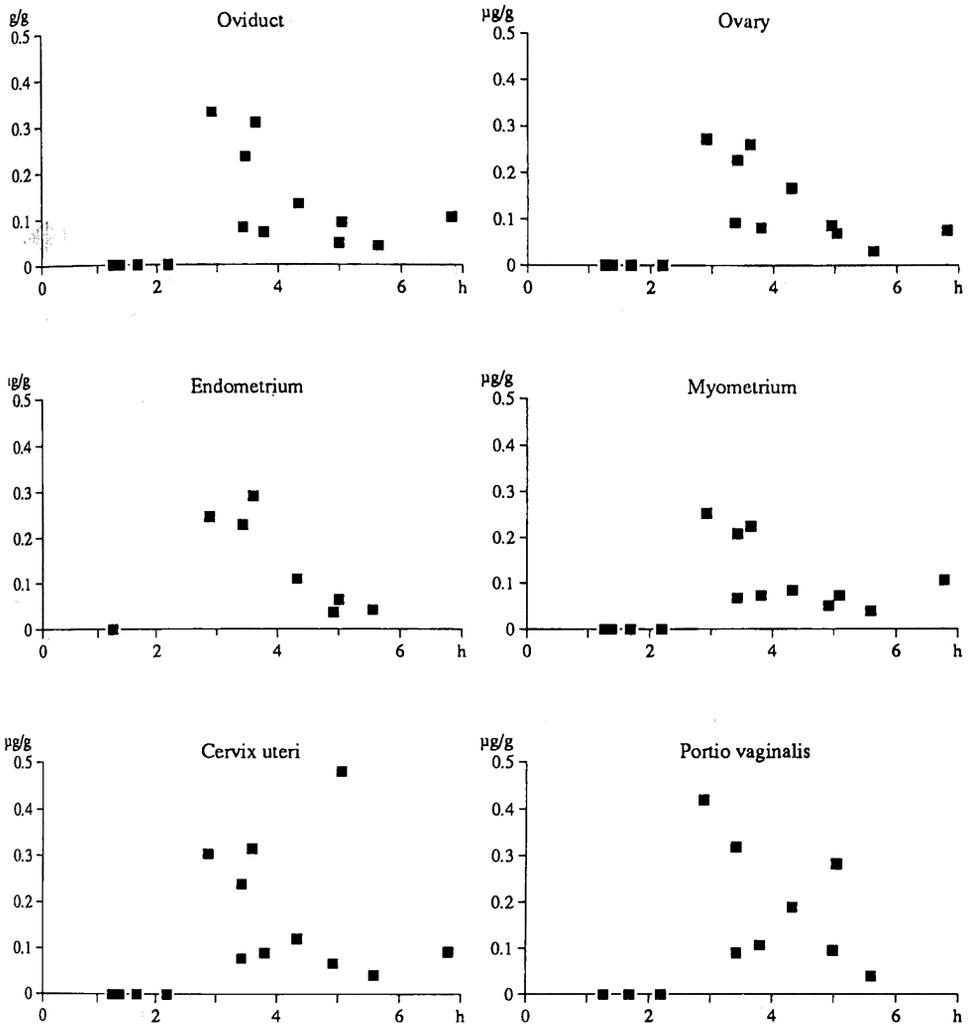


Fig. 2. Tissue concentration of S-1006 after a single oral 200 mg dose of S-1108

Table 2. Concentration of S-1006 in maternal serum and milk after a single oral 200 mg dose of S-1108

Case no.	Name	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)				Milk ($\mu\text{g/ml}$)			
		1 h	2 h	4 h	6 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	I.O	2.66	2.98	1.17	0.46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2	S.Y	2.48	3.11	1.15	0.62	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
3	N.K	2.37	3.08	1.13	0.56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
4	S.I	2.05	3.14	1.22	0.56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Mean \pm SD		2.39 0.26	3.08 0.07	1.17 0.04	0.55 0.07				

Table 3. Clinical results of S-1108 treatment

Case no.	Name	Age (yr)	Body wt (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolates (MIC μ g/ml) before \rightarrow after	Bacteriological effects	Clinical effects	Side effects
					daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (mg)				
1	C.K	21	46.0	Endometritis	150 \times 3	7	3150	<i>E. faecalis</i> (50) \rightarrow <i>E. faecalis</i>	unchanged	good	-
2	T.S	25	58.0	Endometritis	150 \times 3	7	3150	<i>S. epidermidis</i> \rightarrow (-)	eradicated	good	-
3	M.Y	23	49.0	Endometritis	150 \times 3	7	3150	<i>Staphylococcus</i> sp. \rightarrow <i>E. faecalis</i>	replaced	good	-
4	Y.M	59	60.0	Endometritis	150 \times 3	7	3150	<i>S. aureus</i> (1.56) \rightarrow (-)	eradicated	good	-
5	T.K	25	51.0	Endometritis	150 \times 3	7	3150	α -Streptococcus (0.39) \rightarrow (-)	eradicated	good	-
6	Y.K	32	52.0	Endometritis	150 \times 3	7	3150	<i>A. calcoaceticus</i> \rightarrow (-)	eradicated	good	-
7	Y.N	25	44.0	Endometritis	150 \times 3	7	3150	<i>E. coli</i> (0.20) \rightarrow (-)	eradicated	good	-
8	H.Y	24	50.0	Endometritis	150 \times 3	7	3150	CNS (0.78) <i>Corynebacterium</i> sp. (≤ 0.025) \rightarrow <i>E. faecalis</i>	replaced	good	-
9	A.T	31	49.0	Endometritis	150 \times 3	7	3150	<i>Bacteroides</i> sp. (12.5) \rightarrow (-)	eradicated	good	-
10	Y.T	23	49.0	Endometritis	150 \times 3	7	3150	CNS \rightarrow (-)	eradicated	good	-
11	N.I	18	52.0	Salpingitis	100 \times 3	7	2100	(-) \rightarrow (-)	unknown	good	-
12	M.O	32	48.0	Salpingitis	100 \times 3	7	2100	(-) \rightarrow (-)	unknown	good	-
13	Y.I	24	50.0	Salpingitis	150 \times 3	7	3150	<i>K. pneumoniae</i> (0.39) <i>E. coli</i> (0.10) \rightarrow (-)	eradicated	good	-
14	Y.K	29	51.0	Salpingitis	150 \times 3	7	3150	<i>K. pneumoniae</i> (0.20) <i>E. coli</i> (0.20) \rightarrow (-)	eradicated	good	-
15	F.Y	43	59.0	Bartholin's abscess	100 \times 3	7	2100	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025) \rightarrow (-)	eradicated	good	-
16	K.W	62	52.0	Bartholin's abscess	100 \times 3	14	4200	<i>E. coli</i> (0.39) \rightarrow (-)	eradicated	good	-

CNS = coagulase negative Staphylococcus

は全例有効であった。複数菌感染は3例で、その内訳は *E. coli* + *Klebsiella pneumoniae* 2例, coagulase negative *Staphylococcus* + *Corynebacterium* sp. 1例であった。これらに対しても本剤の効果は全例有効であった。

2) 細菌学的効果

本剤の細菌学的効果を Table 4 に示した。

分離菌不明例2例を除く14例から12菌種, 17株が検出された。その内訳は, グラム陽性菌8株, グラム陰性菌8株および嫌気性菌1株であった。

本剤の細菌学的効果は, *E. faecalis* 1株を除く16株が消失し, 菌消失率は94.1%であった。

3) 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用については留意して問診および観察を行ったが, 本剤の投与を行った全例に自他覚的な副作用は認められなかった。

また, 本剤投与前後に血液一般, 肝機能, 腎機能等の諸検査を実施し, 臨床検査値異常の発現の有無を検討した。その成績を Table 5 に示したが, 臨床検査値の異常変動は認められなかった。

III. 考 案

現在, 産婦人科領域における細菌感染症に対しては, 広域抗菌スペクトラムを有し, しかも本領域の特殊性を考慮して安全性の高い β -lactam 系抗生剤,

特にセフェム系抗生剤が第一選択とされる機会が多い³⁻⁵⁾。しかしその一方では, β -lactam 系抗生剤の使用頻度, 使用量の増加に伴い, 低感受性菌あるいは耐性菌による感染症が年々増加傾向にあり, また今日では他科同様グラム陽性菌の増加が問題視されつつある^{3, 4, 6)}。

経口セフェム系抗生剤に関する近年の開発動向を見てみると, CCL に比し抗菌力にすぐれしかも β -lactamase に安定な CFIX⁷⁾, ceftoram pivoxil (CFTM-PI)⁸⁾ 等の薬剤が開発されるに至った。しかし, これらの薬剤はグラム陰性菌に対する抗菌力は強化されてはいるものの *S. aureus* 等のブドウ球菌属に対する抗菌力が弱いとの欠点を有している。

今回新しく開発された S-1108 の抗菌活性体である S-1006 は, β -lactamase に対して安定であり, かつグラム陰性菌に対しても CFTM 等と同等もしくはそれ以上の抗菌力を有し, しかもブドウ球菌属に対する抗菌力が強化された経口セフェム系抗生剤である。本剤の臨床分離株に対する抗菌力は第40回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム²⁾において, CCL, CFTM, CTM 等と比較検討された成績が報告されている。その中でグラム陽性菌に対する S-1006 の MIC₈₀ 値は, MSSA, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* に対してそれぞれ 1, 56, ≤ 0.1 , $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ を示し優れているが, MRSA

Table 4. Bacteriological response to S-1108

Isolates		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1	1		
	<i>S. epidermidis</i>	1	1		
	CNS	2	2		
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1		
	α - <i>Streptococcus</i>	1	1		
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		
	<i>E. faecalis</i>	1		1	
subtotal		8	7	1	7/8
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	4	4		
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2		
	<i>H. influenzae</i>	1	1		
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1		
subtotal		8	8		8/8
Anaerobes	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1		1/1
Total		17	16	1	16/17 (94.1)

Table 5. Laboratory findings before and after treatment with S-1108

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (IU/l)		S-GPT (IU/l)		ALP (IU/l)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		Aldolase (IU/l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
	1	415	418	12.8	12.9	37.7	40.0	12,100	6,900	51.7	44.5	18	10	9	10	178	159	14	10	0.6	0.7	
2	389	386	12.5	12.4	36.3	35.8	7,800	4,500	30.1	38.1	14	12	8	10	138	161	10	12	0.7	0.5		
3	405	405	12.8	12.9	39.1	40.0	8,500	6,600	28.1	34.1	15	11	10	9	128	141	14	16	0.5	0.7		
4	445	461	13.1	13.3	40.5	41.5	14,500	8,100	41.6	45.1	14	10	9	9	161	151	11	10	0.6	0.7		
5	423	431	13.5	13.6	39.4	40.5	8,900	6,200	30.0	31.4	11	10	10	7	145	139	9	10	0.7	0.5		
6	441	428	13.0	12.8	38.9	38.5	8,100	7,000	38.1	40.5	14	16	6	10	141	144	11	13	0.7	0.5		
7	394	405	11.8	12.2	37.8	39.1	10,900	8,200	28.1	30.5		16		10		135		14		0.6		
8	445	440	13.5	13.5	41.1	40.5	9,000	7,800	41.1	28.9	16	15	12	10	211	194	16	17	0.7	0.5		
9	420	422	13.0	13.0	38.1	39.1	8,400	4,800	24.1	28.5		19		14		191		18		0.6		
10	441	428	13.8	13.3	44.1	40.5	9,400	6,600	38.1	40.1	16	14	10	11	116	98	14	16	0.5	0.7		
11	403	438	9.8	10.7	31.1	34.3	9,800	7,800	28.0	29.1	10	9	8	8	75	71	18	15	0.6	0.8	2.2	2.0
12		405		11.0		33.9		5,000		22.9		13		14		101		11		0.5		1.5
13	428	431	13.4	13.5	40.5	41.0	13,100	8,600	37.1	40.5	10	11	9	9	171	194	10	14	0.7	0.5		
14	416	422	12.1	11.8	40.5	42.1	10,900	7,600	31.5	46.1	15	14	10	12	141	166	16	15	0.7	0.7		
15	407	395	13.3	12.8	38.3	37.6	8,100	6,300	31.4	28.2	18	26	16	23	286	229	11	9	0.8	0.6	3.6	3.2
16	421	425	13.2	13.5	39.2	40.1	7,600	5,400	29.0	25.5	14	17	9	12			15	16	0.7	0.6	1.9	1.9

B : before, A : after

および *E. faecalis* に対する抗菌力は他剤同様弱かった。グラム陰性菌の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属, *Haemophilus influenzae* 等に対する S-1006 の MIC₉₀ 値は $\leq 0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ を示し優れていた。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は、比較薬剤より優れてはいたものの、臨床使用可能なレベルではなかった。一方、*Peptostreptococcus* 属, *Bacteroides fragilis* 等の嫌気性菌に対する抗菌力も比較薬剤よりは優れていたことが報告されている。

今回我々は S-1108 の基礎的検討として、本剤 200 mg 単回経口投与時の血清中、性器組織内および乳汁中 S-1006 濃度を測定した。本剤投与時の末梢静脈血清中 S-1006 濃度は、絶飲食の条件下で術前に投与した場合は 1 時間 20 分後から検出され、最高値は 3 時間 38 分後にあり $0.47 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し、6 時間 48 分後には $0.16 \mu\text{g/ml}$ を示した。一方、産褥婦人に食後投与した場合の末梢静脈血清中 S-1006 濃度は、投与後 1 時間で平均 $2.39 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後で平均 $3.08 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、6 時間後で平均 $0.55 \mu\text{g/ml}$ を示し、健常成人での食後投与時の血漿中濃度推移²⁾と比較すると、最高値はやや高めではあるが、全体としてほぼ類似した濃度推移パターンで

あった。この両者の成績は、本剤の消化管からの吸収は食事および全身麻酔下の手術の影響を大きく受けることを示唆するものである。食事の影響については本剤の第 I 相試験⁹⁾において既に指摘されているところではあるが、上述ほどの解離は認められていないことから、この差は食事条件よりむしろ全身麻酔下の手術による影響を大きく反映した結果であると推察される。このような差異は、以前に検討した cefpodoxime proxetil (CPDX-PR)¹⁰⁾、cefditoren pivoxil¹¹⁾ などでも認められている。したがって、全身麻酔下の手術条件下で得られた性器組織内 S-1006 濃度は最高値 $0.25 \mu\text{g/g} \sim 0.48 \mu\text{g/g}$ (対血清比約 0.5~1) を示したが、この成績は本剤の吸収が阻害された条件下での成績であり、通常の条件下ではさらに高値を示すものと推察される。この性器組織内 S-1006 濃度成績は、本剤の新薬シンポジウム²⁾において報告された臨床分離株の感受性分布成績より判断すると、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属等の産婦人科性器感染症の主たる起炎菌を十分カバーする成績であると考えられた。

本剤の乳汁中移行は投与 6 時間後迄全例検出限界以下 ($< 0.01 \mu\text{g/ml}$) であり、乳汁を介しての新生児

あるいは乳児に与える影響は無視し得ると考えられた。この点、乳汁中移行の比較的良好なニューキノロン剤¹²⁾に比し、本剤は産褥感染症に使用する際には授乳を中止する必要がなく有利である。

以上の基礎的検討を踏まえ、感染症例16例(子宮内膜炎10例、卵管炎4例、バルトリン腺膿瘍2例)に対する使用を試みた。臨床効果は全例有効であり、この成績は以前我々が報告したCFTM-PI¹³⁾、CPDX-PR¹⁰⁾、CTM-HE¹⁴⁾、cefdinir (CFDN)¹⁵⁾の成績を凌駕するものであり、経口剤としては十分満足すべき結果であった。用量的にも1回100mg~150mg、1日3回の食後投与で十分であると考えられた。

次に本剤の細菌学的効果であるが、*S. aureus*を始めとするグラム陽性菌が8株、*E. coli*を始めとするグラム陰性菌が8株、*Bacteroides* sp. が1株、計17株検出されたが、*E. faecalis* 1株を除く16株が消失し、菌消失率は94.1%と優れた成績であった。この成績は本剤の抗菌スペクトラムおよび抗菌力の特徴を良く反映した結果であると考えられた。

最後に本剤の安全性であるが、本剤投与に起因する自覚的な副作用あるいは臨床検査値異常の発現は全例に認められず、安全性に関しては特に問題はないと考えられた。

以上、今回我々が行った基礎的・臨床的検討において、S-1108は組織移行性は良好であるが乳汁への移行は認められず、また臨床効果は全例有効であり、しかも副作用、臨床検査値上もなんら影響が認められなかったことより、本剤は産婦人科領域における感染症に対し有用な薬剤であると判断した。

文 献

- 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
- 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
- 保田仁介: 抗菌剤の使い方。産婦人科における薬物療法(岡田弘二編), p.227~243, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991
- 山元貴雄: 婦人科領域で重要な感染症。産婦人科における薬物療法(岡田弘二編), p.244~256, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991
- 岩破一博: 産科領域で重要な感染症。産婦人科における薬物療法(岡田弘二編), p.257~271, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991
- 岡田弘二: β -ラクタム剤。産婦人科における薬物療法(岡田弘二編), p.177~189, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991
- 河村信夫, 島田 馨: 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK027, 横浜, 1984
- 五島瑳智子, 島田 馨: 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-2588, 東京, 1985
- 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
- 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域におけるCS-807の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-1): 967~978, 1988
- 保田仁介, 山元貴雄, 岩破一博, 金尾昌明, 岡田弘二: 新しい経口セフェム剤ME1207の産婦人科領域における有用性の検討。Chemotherapy 40 (S-2): 610~613, 1992
- 松本文夫, 柴 孝也: キノロン薬の薬動力学。キノロン薬(上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p.107~120, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域におけるT-2588の臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2): 894~901, 1986
- 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域におけるCefotiam hexetilの基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-6): 779~788, 1988
- 山元貴雄, 保田仁介, 岡田弘二, 金尾昌明: 産婦人科領域におけるCefdinirの基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 37 (S-2): 940~949, 1989

Basic and clinical studies on S-1108 in the field
of obstetrics and gynecology

Takao Yamamoto, Jinsuke Yasuda, Kazuhiro Iwasaku and Hiroji Okada
Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. Hiroji Okada),
Kyoto Prefectural University of Medicine
465 Kajii-cho, Hirokoji-agaru, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

Kazuyoshi Hatsuda
Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuchiyama National Hospital

Basic and clinical studies were conducted on S-1108, a newly developed oral cephem, and the results obtained are summarized as follows ;

S-1108 was administered orally in a single dose of 200 mg under fasting condition before simple hysterectomy, and the concentration of S-1006 (active form of S-1108) was determined in serum and genital tissues. S-1006 was detected in serum at 1 h 20 min after administration. The concentrations of S-1006 in peripheral serum and uterine artery were 0.47 $\mu\text{g/ml}$ and 0.42 $\mu\text{g/ml}$ respectively, at 3 h 38 min, 0.16 $\mu\text{g/ml}$ and 0.15 $\mu\text{g/ml}$ respectively, at 6 h 48 min after administration. S-1006 was detected in all genital tissues at 2 h 55 min after administration. The peak concentration was obtained at approximately 3 ~ 4 h (0.25 ~ 0.48 $\mu\text{g/g}$). S-1006 was detected even at 6 h 48 min (0.09 ~ 0.11 $\mu\text{g/g}$).

S-1108 was orally administered to puerperal women in a single dose of 200 mg under non-fasting conditions, and the concentration of S-1006 was determined in serum and milk. The serum concentrations of S-1006 were 2.39 ± 0.26 (mean \pm SD) $\mu\text{g/ml}$, 3.08 ± 0.07 $\mu\text{g/ml}$, 1.17 ± 0.04 $\mu\text{g/ml}$ and 0.55 ± 0.07 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 2, 4 and 6 h, respectively, after administration. S-1006 could not be detected in milk at these times.

In the clinical trial, 100 mg or 150 mg of S-1108 was administered orally three times daily to 16 patients with obstetric and gynecological infections (10 with endometritis, 4 with salpingitis and 2 with Bartholin's abscess). Clinical results were evaluated "good" in all cases. Bacteriologically, 17 organisms were isolated from 14 patients and the eradication rate was 94.1% (eradicated 16, persisted 1). No subjective side effects or abnormal changes in laboratory values were observed in any of the patients treated with S-1108.

Considering the above results, we conclude that S-1108 is a useful antibiotic in obstetric and gynecological infections.