

CS-807の基礎的・臨床的研究

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久
山路武久・北條敏夫・加地正伸・奥田新一郎
堀 誠治・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

上田 泰

東京慈恵会医科大学

新しいセフェム系経口抗生剤 CS-807について吸収・排泄ならびに臨床効果を検討し、以下の成績を得た。

1) 血中濃度・尿中排泄

健康成人男子志願者 6名に対し本剤200mgを食後30分に内服使用した際の血中濃度は2時間後に最高値1.97 μ g/mlに達した後、1.9時間の半減期をもって漸減した。薬動力学的パラメーターの面から CCL250mg, AMPC250mgと比較すると、CS-807の血中濃度半減期時間は長く、血中濃度曲線下面積において高値を示した。

尿中回収率は、CS-807は0~12時間で39.6%, CCL, AMPCは0~8時間でそれぞれ62.6%, 48.1%であった。

2) 臨床成績

内科領域感染症 5例に CS-807 1日200mgを6~15日間使用し、全例有効の成績をえた。細菌学的には *S. saprophyticus* を除き *E. coli*, *P. mirabilis* が除菌された。全例において副作用、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

CS-807は三共株式会社で開発された新しい経口用エステル型セファロスポリン系抗生剤である。本剤は、内服後腸管にて吸収され、腸管壁の非特異的エステラーゼにより加水分解をうけて抗菌活性を有する R-3763として血中に移行する、いわゆる prodrug である。

R-3763はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* には特に強い抗菌力を有する他、*Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* 属等、既存の経口セフェム剤の抗菌力が及ばなかった菌種にも強い抗菌力を有することを特徴としている。

今回、CS-807について、吸収・排泄の基礎的検討を行うとともに、内科系感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので、それらの成績を以下に報告する。

I. 吸収・排泄

1. 対象ならびに測定方法

健康成人男子志願者 6名に CS-807 200mg(100mg, 2錠), CCL 250mgカプセルおよび AMPC250mgカプ

セルを食後、30分に内服させた際の血中濃度、尿中排泄を cross over 法にて検討した (Table 1)。

Table 1 Summary of healthy male volunteers

Name	Age (years)	Body weight (kg)
H.N.	21	79.2
M.A.	21	73.7
K.S.	21	77.6
T.Y.	21	79.8
K.K.	21	75.0
Y.I.	20	73.0
Mean \pm S.E.	20.8 \pm 0.17	76.4 \pm 1.2

1) 血中濃度

服用後、CS-807は、0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間に採血し、R-3763の血中濃度を測定した。CCL, AMPCは0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8時間後に採血

し、血中濃度を測定した。

血中濃度の測定は、*Morganella morganii* IFO 3848 株を検定菌とした薄層ディスク法で行い、標準曲線の作成にはヒトプール血清を用いた。

2) 尿中排泄

CS-807については、内服後0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～10, 10～12時間尿, CCL, AMPCは0～2, 2～4, 4～6, 6～8時間尿についてそれぞれ尿中濃度を測定し、これに各時間帯の尿量に乗じて尿中

Table 2 Serum levels of CS-807, CCL and AMPC in 6 healthy volunteers, cross-over study

Drug	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		0.5	1	2	3	4	6	8	12
CS-807 200 mg	H.N.	0.26	1.16	1.96	2.05	1.78	1.13	0.61	0.19
	M.A.	0.80	1.70	1.93	1.75	1.55	0.87	0.37	0.09
	K.S.	0.80	2.16	2.79	2.35	1.85	0.91	0.40	0.09
	T.Y.	0.63	1.45	1.87	1.56	1.16	0.61	0.28	0.08
	K.K.	0.16	0.60	1.26	2.07	2.45	1.69	0.83	0.18
	Y.I.	0.15	1.06	2.12	2.04	1.77	0.78	0.39	0.09
	Mean \pm S.E.	0.47 \pm 0.13	1.36 \pm 0.22	1.99 \pm 0.20	1.97 \pm 0.11	1.76 \pm 0.17	1.00 \pm 0.15	0.48 \pm 0.08	0.12 \pm 0.02
CCL 250 mg	H.N.	0.13	0.48	3.77	1.53	0.45	0.06	0.00	
	M.A.	0.00	0.13	4.02	1.94	0.46	0.04	0.00	
	K.S.	0.00	0.15	3.63	2.21	0.71	0.06	0.00	
	T.Y.	0.06	0.86	2.87	1.12	0.29	0.00	0.00	
	K.K.	0.00	0.09	2.78	2.00	0.57	0.04	0.00	
	Y.I.	0.00	0.17	2.14	3.12	0.69	0.05	0.00	
	Mean \pm S.E.	0.03 \pm 0.02	0.31 \pm 0.12	3.20 \pm 1.29	1.99 \pm 0.28	0.53 \pm 0.07	0.04 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00	
AMPC 250 mg	H.N.	0.01	0.30	1.76	2.81	1.75	0.54	0.11	
	M.A.	0.00	0.00	0.13	2.58	2.36	0.64	0.06	
	K.S.	0.00	0.04	0.57	2.77	1.98	0.65	0.12	
	T.Y.	0.76	2.72	2.00	0.78	0.37	0.08	0.02	
	K.K.	0.00	0.02	0.28	0.99	1.94	0.71	0.10	
	Y.I.	0.00	0.23	0.84	2.03	2.19	0.50	0.09	
	Mean \pm S.E.	0.13 \pm 0.13	0.55 \pm 0.44	0.93 \pm 0.32	1.99 \pm 0.37	1.77 \pm 1.29	0.52 \pm 0.09	0.08 \pm 0.02	

Table 3 Pharmacokinetic parameters of CS-807, CCL and AMPC in 6 healthy volunteers

	Case	K _a (hr ⁻¹)	K _{el} (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/ml)
CS-807 200 mg	H.N.	0.576	0.358	1.9	2.05	2.6	12.54
	M.A.	0.879	0.328	2.1	2.01	2.0	11.04
	K.S.	0.959	0.393	1.8	2.79	1.9	13.20
	T.Y.	0.999	0.380	1.8	1.85	1.9	8.80
	K.K.	0.459	0.307	2.3	2.09	3.4	15.34
	Y.I.	0.644	0.436	1.6	2.07	2.4	10.78
	Mean ±S.E.	0.753 ±0.091	0.367 ±0.019	1.9 ±0.1	2.14 ±0.13	2.4 ±0.2	11.95 ±0.92
CCL 250 mg	H.N.	4.351	1.195	0.6	3.75	2.0	5.11
	M.A.	3.554	1.490	0.5	4.33	2.2	5.44
	K.S.	3.905	1.171	0.6	4.11	2.2	5.87
	T.Y.	2.407	1.217	0.6	3.55	1.5	5.86
	K.K.	4.932	1.274	0.5	3.98	2.2	5.00
	Y.I.	7.570	1.502	0.5	7.85	2.2	7.80
	Mean ±S.E.	4.453 ±0.713	1.308 ±0.061	0.6 ±0.0	4.60 ±0.66	2.1 ±0.1	5.85 ±0.42
AMPC 250 mg	H.N.	1.923	0.639	1.1	3.00	2.6	8.13
	M.A.	1.155	0.700	1.0	2.66	3.1	8.21
	K.S.	1.386	0.697	1.0	2.76	2.9	7.95
	T.Y.	1.743	1.032	0.7	2.80	1.2	5.81
	K.K.	0.715	0.546	1.3	1.47	3.5	6.42
	Y.I.	0.616	0.431	1.6	1.72	2.9	9.15
	Mean ±S.E.	1.256 ±0.217	0.674 ±0.083	1.1 ±0.1	2.40 ±0.26	2.7 ±0.4	7.61 ±0.51

排泄量を算出，尿中回収率を求めた。尿中濃度の測定は，血中濃度と同じ検定菌を使用して，薄層ディスク法で行い，標準曲線の作成には1/15Mリン酸緩衝液（pH7.0）を用いた。

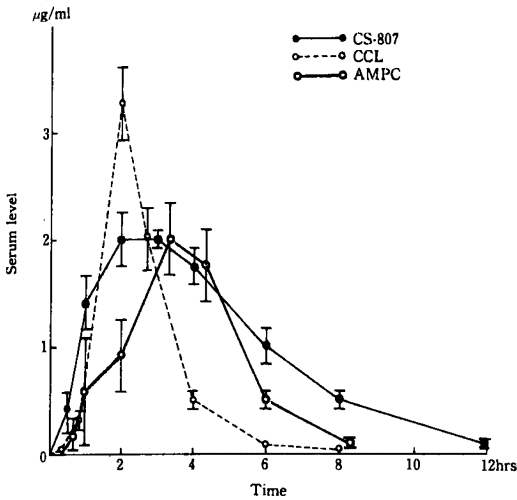
2. 成績

CS-807, CCL および AMPC を服用後の血中濃度推移は Table 2, Fig. 1 に示すごとくであった。

CS-807では，服薬後2時間で最高値1.99μg/mlに達したのち，漸減し，12時間後でも0.12μg/mlの濃度を示した。

CCLでは服薬後2時間で最高値に達し，その値は3.20μg/mlでCS-807よりやや高値を示した。以後，漸減し，8時間後には測定限界値以下であり，CS-807よりも血中から早く消失した。また，AMPCでは，CS

Fig. 1 Serum levels of CS-807, CCL and AMPC in 6 healthy volunteers, cross-over study



-807, CCL よりやや遅れて 3 時間後に最高値, 1.99 $\mu\text{g/ml}$ に達し, CS-807 とほとんど同じ値を示したが, CCL よりやや低値であった。8 時間後にはほとんど血中より消失し, 0.08 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。

3 剤を内服した際の測定値より求めた薬動学的パラメーターを比較し, Table 3 に示した。CS-807 では, C_{max} 2.14 $\mu\text{g/ml}$, T_{max} 2.4 時間, $T_{1/2}$ 1.9 時間, AUC 11.95 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ で CCL の値と比較すると C_{max} は約 $1/2$, T_{max} はほぼ同じ値を示し, $T_{1/2}$ は 3 倍, AUC は 2 倍の値を示した。また AMPC の値と比較すると, C_{max} , T_{max} はほぼ同じ値であったが, $T_{1/2}$ は約 2 倍, AUC は 1.5 倍であった。

この際の尿中濃度, 尿中排泄量ならびに尿中回収率は, Table 4, Fig. 2 のとおりである。CS-807 の尿中濃度, 尿中排泄量は, 2~4 時間後に 236.5 $\mu\text{g/ml}$, 27.1 mg と最高値を示し, 10~12 時間後ではそれぞれ, 15.1 $\mu\text{g/ml}$, 2.60 mg の値であった。12 時間後までの尿中排泄量は 79.28 mg で, 回収率は 39.6% であった。

CCL, AMPC でも尿中濃度, 尿中排泄量は, 2~4 時間後に最高値を示し, それらの値はそれぞれ, 885 $\mu\text{g/ml}$, 103.46 mg, 392.0 $\mu\text{g/ml}$, 57.02 mg であった。8 時間後までの CCL の尿中排泄量は 156.40 mg で回収率 62.6%, AMPC の 8 時間後までの尿中排泄量は 120.18 mg で回収率 48.1% であった。

II. 臨床成績

1. 対象ならびに使用方法

内科領域諸感染症のうち, 急性膀胱炎 2 例, 急性腎盂

腎炎 1 例, 無症候性細菌尿 1 例, 胆のう炎 1 例の計 5 例に CS-807 を使用した。年齢は 24~55 歳で性別は男性 1 例, 女性 4 例であった。

CS-807 の 1 日使用量は 200 mg で, 食後 30 分に分 2 投与とした。使用期間は, 6~15 日間で, 総使用量は 1200~3000 mg であった。

2. 成績

臨床的有効性の判定は, 各主治医判定に従い, 細菌学的効果は, 本剤使用後の原因菌の消長により判定した。

臨床効果は, 尿路感染症 4 例, 胆のう炎 1 例の計 5 例, 全例に有効の判定をした。細菌学的効果は, *E. coli* 3 株, *P. mirabilis* 1 株の計 4 株で菌消失した *S. saprophyticus* 1 株は菌量の減少にとどまった。胆のう炎 1 例では, 原因菌を検索しえなかった (Table 5)。

自・他覚的な副作用は全例において認められず, また臨床検査値にも本剤によると思われる異常変動は 1 例も経験されなかった (Table 6)。

III. 考察

CS-807 は三共株式会社にて開発された新しい経口用エステル型セファロスポリン系抗生剤である。

今回, われわれは, CS-807 の吸収・排泄ならびに臨床効果について検討を行ったので以下それらの成績もとに若干の考察を試みた。

1. 吸収・排泄

CS-807 は経口投与された後, 腸管から吸収される際, その壁に存在する非特異的エステラーゼにより抗菌活性を有する R-3763 に速やかに加水分解される。今回, CS-807 200 mg (100 mg, 2 錠) を食後 30 分に 6 名の健康成人男子志願者に経口服用させ, R-3763 の血中濃度, 尿中排泄を, 内科領域の感染症で頻用されている β -lactam 剤, CCL, AMPC と比較検討した。CCL, AMPC とも食後 30 分に服薬し, ともに 250 mg カプセルを使用した。

CS-807 200 mg 服用後の血中濃度は 2 時間後に最後値 1.97 $\mu\text{g/ml}$ を示し以後漸減し, 12 時間後でも 0.12 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。一方, CCL では同じく, 2 時間で最高値 3.20 $\mu\text{g/ml}$ を示したものの, 8 時間後では, 測定限界以下となり, 速やかに血中より消失した。また, AMPC では, 最高血中濃度に達する時間はやや遅く 3 時間目に 1.99 $\mu\text{g/ml}$ を示したが, 以後速やかに消失し, 8 時間後 0.08 $\mu\text{g/ml}$ であった。

薬動学的パラメーターでみると, CS-807 200 mg の $T_{1/2}$, AUC は 1.9 hr, 11.95 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ で, CCL 250 mg の 0.6 hr, 5.85 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, AMPC 250 mg の 1.1 hr, 7.61 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ と比較した場合, $T_{1/2}$ が長く, AUC も

Table 4 Urinary excretion of CS-807, CCL and AMPC in 6 healthy volunteers, cross-over study

Drug	Case	0-2h		2-4h		4-6h		6-8h		8-10h		10-12h		0-8 or 12h	
		Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)
CS-807 200 mg	H.N.	71.0	12.50	198.0	24.95	132.0	12.41	36.0	11.23	54.4	7.40	15.0	3.36	71.85	35.9
	M.A.	155.4	21.13	91.2	27.00	68.0	17.00	32.0	8.26	23.1	4.16	6.5	1.44	78.99	39.5
	K.S.	212.5	19.98	297.0	32.67	114.0	16.42	19.2	3.96	31.2	5.43	11.9	1.88	80.34	40.2
	T.Y.	196.0	17.64	284.0	25.56	140.0	13.16	95.0	7.98	38.0	3.88	13.0	1.61	69.83	34.9
	K.K.	91.0	7.10	225.0	28.13	154.5	26.27	42.9	21.45	37.2	11.72	25.2	5.59	100.26	50.1
	Y.I.	89.0	12.46	324.0	24.30	168.0	20.50	120.0	9.84	36.5	5.62	18.9	1.70	74.42	37.2
CCL 250 mg	Mean \pm S.E.	135.8 \pm 24.7	15.13 \pm 2.19	236.5 \pm 34.8	27.10 \pm 1.25	129.4 \pm 14.4	17.63 \pm 2.10	57.5 \pm 16.4	10.45 \pm 2.42	36.7 \pm 4.2	6.37 \pm 1.19	15.1 \pm 2.6	2.60 \pm 0.66	79.28 \pm 4.51	39.6 \pm 2.3
	H.N.	495.6	64.43	810.0	106.92	57.0	12.54	10.4	3.24					187.13	74.9
	M.A.	302.4	46.57	690.0	102.12	52.2	10.86	5.9	1.53					161.08	64.4
	K.S.	181.5	22.69	490.0	138.18	101.5	18.47	4.8	2.46					181.80	72.7
	T.Y.	622.0	55.98	801.0	105.73	80.0	9.44	10.0	1.96					173.11	69.2
	K.K.	249.0	15.44	1770.0	141.60	116.5	14.91	6.7	2.17					174.12	69.6
AMPC 250 mg	Y.I.	184.0	17.30	770.0	26.18	151.2	15.42	26.6	2.29					61.19	24.5
	Mean \pm S.E.	339.1 \pm 73.7	37.07 \pm 8.68	888.5 \pm 182.9	103.46 \pm 16.98	93.1 \pm 15.4	13.61 \pm 1.35	10.7 \pm 3.3	2.27 \pm 0.23					156.40 \pm 19.38	62.6 \pm 7.8
	H.N.	120.0	13.44	480.0	75.84	160.0	19.68	60.0	7.20					116.16	46.5
	M.A.	6.0	0.55	700.0	63.00	400.0	45.60	90.0	10.44					119.59	47.8
	K.S.	15.6	1.97	390.0	74.10	300.0	46.20	60.0	12.60					134.87	53.9
	T.Y.	455.0	69.16	198.0	41.18	54.0	5.94	21.6	2.29					118.57	47.5
AMPC 250 mg	K.K.	24.0	2.26	80.0	24.48	250.0	59.50	132.0	24.16					110.40	44.2
	Y.I.	72.0	5.76	504.0	63.50	420.0	44.52	80.0	7.68					121.46	48.6
	Mean \pm S.E.	115.4 \pm 70.1	15.52 \pm 10.89	392.0 \pm 91.3	57.02 \pm 8.23	264.0 \pm 57.5	36.91 \pm 8.14	73.9 \pm 15.0	10.73 \pm 3.04					120.18 \pm 3.33	48.1 \pm 1.3

Fig. 2 Urinary excretion of CS-807, CCL and AMPC in 6 healthy volunteers, cross-over study

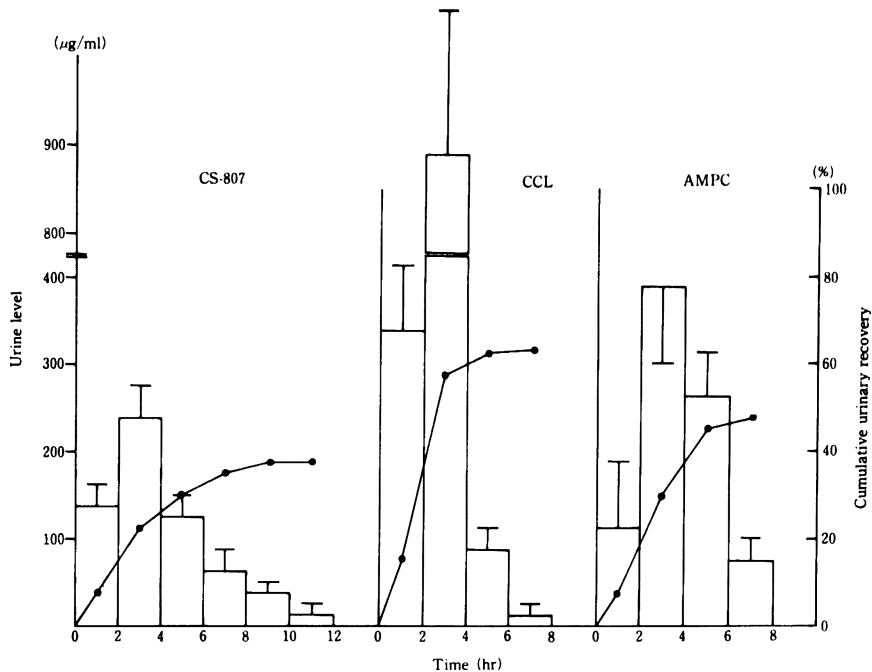


Table 5 Clinical results of CS-807 treatment

No.	Case	Age/Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	CS-807		Response		Side-effects	Remarks
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical	Bacteriological		
1	K.H.	30/F	Acute cystitis	<i>P.mirabilis</i>	200	(days) 6	Good	Eradicated	-	
2	F.M.	24/F	Acute cystitis	<i>E.coli</i>	200	7	Good	Eradicated	-	
3	Y.S.	28/F	Acute pyelonephritis	<i>E.coli</i> <i>S.saprophyticus</i>	200	6	Good	Eradicated Decreased	-	
4	M.N.	55/F	Asymptomatic bacteriuria	<i>E.coli</i>	200	7.5	Good	Eradicated	-	1-Urolithiasis Liver damage
5	T.T.	27/M	Cholecystitis	N.D.	200	15	Good	Inevaluable	-	Cholelithiasis suspect

高値を示し、本剤の吸収率が優れていること、1日2回投与で使用されても臨床効果が期待されうると考えられる。

実際、本剤の臨床検討の内科全国集計によれば、1日2回投与が95%をしめており、呼吸器・尿路感染症を主体とした有効率で82%と、満足すべき結果が得られて

いる。また、今回は食後投与のみ、吸収・排泄を検討したが、CS-807の特性の一つとして、食後投与の方が高い血中濃度、AUCがえられることが報告されており、このことは、空腹時に内服した際、時にみられる悪心、嘔吐を危惧することなく、処方できる点で一つの長所といえよう。

Table 6 Laboratory data before and after CS-807 administration

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	PLT ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (BLU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	K.H.	B	384	11.6	19.6	16	6	1.3	12	0.8
		A	391	12.0	19.8	13	6	1.3	13	0.7
2	F.M.	B	491	13.5	29.0	131	161	1.7	9	0.8
		A	469	12.7	37.4	51	79	1.4	13	0.8
3	Y.S.	B	416	13.5		13	6	1.2	12	0.8
		A	418	13.5	24.0	16	10	1.3	10	0.8
4	M.N.	B	434	13.6		19	14	1.8	17	0.9
		A	448	14.0		28	27	2.0	16	1.1
5	T.T.	B	559	16.3		17	19	2.1	13	1.1
		A	543	15.6		19	30	1.8	11	1.1

B: before A: after

CS-807の尿中排泄は、服用後2~4時間で236.5 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示し、12時間後でも15.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示していた。0~12時間での回収率は39.6%とCCLの62.6%よりはかなり低値であった。CS-807は胆汁より排泄されるものの、少量であることから服用されたCS-807の半分は未変化のままあるいは腸管内で分解され、糞中より排泄されると推測される。

2. 臨床成績

今日、内科領域感染症から分離される起炎菌について、 β -lactamase産生株が増加していることが指摘されているが、既存セフェム系経口剤と異なり、 β -lactamaseに安定なことがCS-807の一つの特性として上げられる。

今回、内科領域感染症5例にCS-807を1日200mg、6~15日間投与し、全例に有効の成績をえた。症例は

尿路感染症4例、胆のう炎1例で呼吸器は含まれていないが、抗菌力の面からみれば、気道感染症分離菌の第一位の座をしめる *H. influenzae* に対するCS-807の MIC_{50} は0.2 $\mu\text{g/ml}$ と優れており、呼吸器感染症でも臨床的有用性が期待される。尿路感染症より分離された *E. coli*, *P. mirabilis* は除菌されていた。

今回の検討では、5例と少数例ではあるが副作用および臨床検査値異常は観察されなかった。しかし本剤がセフェム剤かつエステル型の薬剤である点で、アレルギー反応、消化器症状、肝障害などについては、今後とも十分な注意が必要であると考えられる。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムII、CS-807、盛岡、1987。

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-807

KHOYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI,
TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA, SEIJI HORI and
TADASHI MIYAHARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Jikei University, Tokyo

YASUSHI UEDA

School of Medicine, Jikei University, Tokyo

The absorption, excretion and clinical efficacy on CS-807 were investigated and the following results were obtained.

1) Absorption and excretion

Serum levels of CS-807 in six healthy male volunteer reached a peak of $1.97\mu\text{g/ml}$ 2 h after an oral dose of 200mg 30 min after meals and then declined gradually with a serum half-life of 1.9 h.

In a pharmacokinetic study of CS-807, cefaclor(CCL) and ampicillin(AMPC), both at doses of 250 mg, serum half-life of CS-807 was longer and its AUC was higher.

The 0-12 h cumulative urinary recovery rate of CS-807 was 39.6% and for CCL and AMPC, 62.6% and 48.1% in 0-8 h.

2) Clinical results

CS-807 was administered to five patients with internal infections, at a daily dose of 200mg for 6-15 days. Clinical response was good in all cases. Bacteriologically, all strains of *E. coli* and *P. mirabglis*, except *S. saprophyticus*, were eradicated.

No side-effect or abnormal laboratory value were observed.