

CS-807の基礎的・臨床的検討

澤江義郎・熊谷幸雄・石丸敏之・高木宏治・仁保喜之

九州大学医学部第一内科

滝井昌英・重岡秀信・桑原健介

福岡大学医学部第二内科

三宅 勝・内藤 靖

九州厚生年金病院内科

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質であるR-3763, R-3746 (R-3763のNa塩) およびそのエステル体であるCS-807について基礎的, 臨床的検討を行った。

臨床分離菌に対するR-3746の抗菌力をMICが $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合でみると, *S. aureus* 80%, *E. faecalis* 19%, *E. coli* 96%, *Klebsiella* spp. 92%, *Enterobacter* spp. 59%, *S. marcescens* 81%, *P. mirabilis* 95%, *P. vulgaris* 100%, *Citrobacter* spp. 55%, *Acinetobacter* spp. 31%, *Flavobacterium* spp. 20%, *P. aeruginosa* 0%であった。これらの抗菌力はグラム陰性桿菌でCCL, CEXよりはるかに優れたものであった。

健康成人男子5名についてCS-807を食後に内服したときの血清中R-3763濃度は, 4時間後に100mgでは $1.44\mu\text{g/ml}$, 200mgでは $2.86\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られ, 明らかなdose responseがあり, その半減時間はそれぞれ1.7, 1.9時間であった。また, このときの12時間後までの累積尿中排泄率は42%と46%であった。さらに, probenecidの併用により, 血清中濃度は上昇し, その尿中排泄率は低下した。

肺炎5例, 気管支炎15例, 気管支炎疑1例, 扁桃炎・咽頭炎3例, 腎盂腎炎3例, 膀胱炎2例, 膀胱炎と菌血症合併例1例の計30例にCS-807を1日200~400mg, 2~44日間使用し, 著効9例, 有効15例, やや有効3例, 無効3例, 判定不能1例で, 有効率は80%であった。副作用としては全身倦怠感と眠気, 下痢と発熱が各1例認められ, 臨床検査値異常としてGOT上昇1例, GPT上昇3例, 好酸球増多2例が認められた。

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質であるCS-807は, Fig. 1に示すように, 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA)の3位にmethoxymethyl基を, 7位にmethoxyimino基とaminothiazole基をもつR-3763の4位のcarboxyl基にisopropoxycarbonyloxyethylがエステル結合したものである。CS-807は経口投与により, 主として腸管壁の非特異的エステラーゼにより加水分解され, 抗菌活性のあるR-3763となり, しかも高い血清中濃度が得られるといわれている。同時に, R-3763はグラム陽性, 陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し, とくにグラム陰性菌に

対して, これまでのものにはない強力な抗菌力があり, β -ラクタマーゼにも安定なものである。

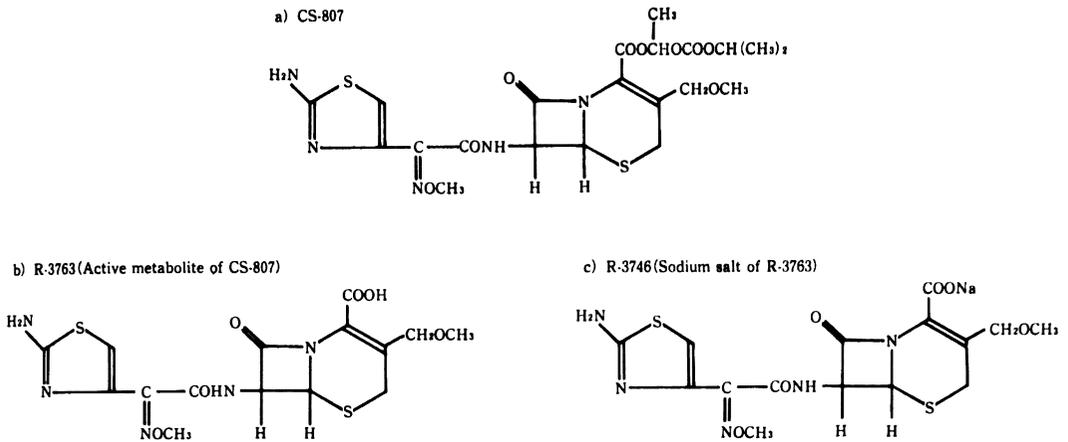
そこで, われわれもCS-807の臨床分離菌に対する抗菌力, 健康成人に内服させたときの血清中濃度と尿中排泄量を測定するとともに, 臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無を検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から, 主として昭和60年1月から61年4月までの間に分離された*S. aureus* 30株, *E. faecalis* 26株, *E. coli* 26株, *K.*

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and related compounds



pneumoniae 25株, *K. oxytoca* 1株, *E. cloacae* 18株, *E. aerogenes* 11株, *S. marcescens* 31株, *P. mirabilis* 19株, *P. vulgaris* 6株, *P. inconstans* 1株, *M. morgani* 1株, *Citrobacter* spp. 22株, *P. aeruginosa* 30株, *Acinetobacter* spp. 16株, *Flavobacterium* spp. 5株, *Aeromonas* spp. 2株の計270株について, 日本化学療法学会標準法に準じてR-3746(R-3763のNa塩)の最小発育阻止濃度を測定した。また, 同時に測定したCefaclor(CCL), Cephalexin(CEX)のMICと比較検討した。なお, 測定用培地としてMueller-Hinton寒天培地(BBL)を用い, 接種菌液は感受性検査用ブイヨン(日水)で一晩増菌培養したものを滅菌生理食塩液で100倍に希釈したもの(Inoculum size: 10^6 cells/mlと表示)を用いた。

2. 血清中濃度及び尿中排泄量測定

Table 1に示した32才から39才の5名の健康成人男子(平均年齢35才, 平均体重62kg, 平均体表面積1.70 m^2)がCS-807の100mgと200mgを食後に内服したときの血清中R-3763濃度および尿中R-3763排泄量をcross over法にて測定した。すなわち, 一定量の朝食(米飯約200g, 卵1個およびみそ汁)を摂取後30分してCS-807を内服し, その内服前, 内服後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間に約6mlを採血し, 凝固したのち血清を分離した。同時に, 内服前, 内服から2, 4, 6, 8, 12時間後に全尿を排出させ, 尿量を測定し, その一部を採取してpHを5~6に調整した。これらの血清および尿はR-3763濃度測定時まで $-20^{\circ}C$ に保存した。また, CS-807 100mg内服時の血清中R-3763

Table 1 Background of healthy volunteers

Name	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m^2)
1 M.O.	39	M	171	57	1.65
2 M.S.	36	M	170	75	1.85
3 J.K.	32	M	166	62	1.68
4 K.I.	32	M	174	60	1.71
5 H.T.	34	M	170	54	1.61
Mean	34.6		170.2	61.6	1.70
\pm SD	\pm 3.0		\pm 2.9	\pm 0.1	\pm 0.09

の濃度および尿中排泄量に及ぼすprobenecidの影響をみるために, CS-807内服10分前および2時間後にprobenecidを0.5gずつ2回内服させ, 前述したと同様に採血と採尿を行った。これらの試験はいずれも1週間以上の間隔を置いて施行した。

血清中および尿中のR-3763濃度測定はHPLC法によった。すなわち, 血清は当量の $\frac{1}{5}$ Mリン酸塩緩衝液(pH6.4)と $\frac{1}{2}$ 量の内部標準物質のCefmetazole(CMZ)と当量の6%トリクロル酢酸加メタノールを加え, 遠心分離した上清を試料とした。尿は $\frac{1}{5}$ Mリン酸塩緩衝液(pH6.4)で5~20倍に希釈し, CMZを加えてメンブランフィルターで濾過したものを試料とした。カラムには, 血清はERC-ODS-1161(エルマ光

学)を、尿は μ -ボンダバックC₁₈(ウォーターズ)を用い、移動相は血清では $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{COOH}=4.5-95.5-0.02$ 、尿では $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{COONH}_4=10-90-0.015$ を使用し、UV254nmで検出した。

得られた血清中R-3763濃度について、one compartment open modelによる薬動学的係数を最小二乗法により算出した。

3. 臨床効果と副作用の有無の観察

昭和61年4月から62年2月までの間に九州大学第一内科、福岡大学第二内科、九州厚生年金病院内科で治療を受けた外来および入院患者のうち、本試験参加の同意の得られた肺炎5例、気管支炎15例(うち1例は重複例)、気管支炎疑1例、扁桃炎1例、咽頭炎2例、腎盂腎炎3例、膀胱炎2例、膀胱炎と菌血症合併例1例の計30例にCS-807を投与し、その臨床効果と副作用の有無を観察した。

CS-807の投与法は1回100mgないし200mg力価(1~2カプセル)を1日2回食後に経口投与するのを原則とした。しかし、2例では1日3回の投与を短期間行った。投与期間は3~14日間を目安としたが、慢性のものでは3~6週間と長期間使用した。臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失、検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状の改善とともに、起炎菌の消失、検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし、とくに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても検査成績の改善が不十分なときや、自覚症状の改善が十分でなかったとき「やや有効」とした。このときに基礎疾患や合併症による検査成績の異常を考慮に入れる必要があった。さらに、自覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。また、基礎疾患のために臨床効果の判定が困難であると判定されたとき「判定不能」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長を「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌を明らかにし得なかったときは「不明」とした。また、喀痰の場合に喀出が止まり、菌検索ができなくなったときも「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聴くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績のCS-807使用前後での変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について、R-3746のMICを測定するとともに、同時に測定したCCL、CEXのMICと比較検討した。

S. aureus 30株では、Table 2のように、R-3746は23株、77%が1.56~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、多くが3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、12.5と25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が1株ずつあった。しかし、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性株が5株、17%に認められた。CCLは25株、83%が6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、その多くが3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とR-3746と大差なかったが、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株は2株、7%であり、R-3746の方がやや劣っていた。CEXは25株、83%が12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、大部分が6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上も5株で、R-3746の方がやや優れていた。

E. faecalis 26株では、Table 3のように、R-3746は3.13~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が6株、23%にすぎず、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株が19株、73%と劣っていた。CCLは12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が1株あるものの多くが50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上は4株、15%にすぎず、R-3746の抗菌力が耐性株で劣っていた。CEXも25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の1株以外は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ あるいはそれ以上であったが、R-3746の方に高度耐性株が多かった。

E. coli 26株では、Table 4のように、R-3746はすべて25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、23株、89%が0.20~0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と優れた抗菌力であった。CCLは23株、89%が0.78~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、2株、8%が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、R-3746が2段階優れていた。CEXは大部分が6.25~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株も2株あり、R-3746の方が4段階優れていた。

Klebsiella spp. 26株では、Table 5のように、R-3746は24株、92%が12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、しかも0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が16株、62%と多かった。しかし、1.56~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ も8株、31%とやや多く、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が2株、8%に認められた。CCLは21株、81%が0.39~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に集中しており、1株が25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のほか4株、15%が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以上で、R-3746の方が2段階優れているものと劣っているものがあった。CEXは21株、81%が3.13~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、残りも100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、R-3746が5段階以上優れていた。

Enterobacter spp. 29株では、Table 6のように、R-3746は0.20~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に幅広く分布したが、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が16株、55%で、その多くが0.78~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株は4株、14%にすぎなかった。CCLは0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の1株のほかは25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で、CEXも12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の1株のほかは50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、しかもその多くは100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上

Table 2 Susceptibility of *S.aureus* (30 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746						1 (3.3)	15 (53.3)	7 (76.7)	1 (80.0)	1 (83.3)			5 (100)
C C L						3 (10.0)	17 (66.7)	5 (83.3)		1 (86.7)		2 (93.3)	2 (100)
C E X						1 (3.3)	4 (16.7)	18 (76.7)	2 (83.3)				5 (100)

(): Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *E.faecalis* (26 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746							1 (3.8)	3 (15.4)	1 (19.2)	1 (23.1)		1 (26.9)	19 (100)
C C L									1 (3.8)		14 (57.7)	7 (84.6)	4 (100)
C E X										1 (3.8)		15 (61.5)	10 (100)

(): Cumulative percent

Table 4 Susceptibility of *E.coli* (26 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746			3 (11.5)	9 (46.2)	11 (88.5)	1 (92.3)			1 (96.2)	1 (100)			
C C L					3 (11.5)	11 (53.8)	5 (73.1)	4 (88.5)		1 (92.3)		2 (100)	
C E X							1 (3.8)	13 (53.8)	8 (84.6)	1 (88.7)	1 (92.3)		2 (100)

(): Cumulative percent

Table 5 Susceptibility of *Klebsiella* spp. (26 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746	1 (3.8)	2 (11.5)	10 (50.0)	3 (61.5)		2 (69.2)	1 (73.1)	3 (84.6)	2 (92.3)			2 (100)	
CCL				1 (3.8)	10 (42.3)	9 (76.9)	1 (80.8)				1 (84.6)	2 (92.3)	2 (100)
CEX							2 (7.7)	18 (76.9)	1 (80.8)				5 (100)

(): Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *Enterobacter* spp. (29 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746			1 (3.4)		7 (27.6)	5 (44.8)	1 (48.3)	2 (55.2)	1 (58.6)	3 (69.0)	2 (75.9)	3 (86.2)	4 (100)
CCL				1 (3.4)						4 (17.2)	3 (34.5)	5 (44.8)	16 (100)
CEX									1 (3.4)		4 (17.2)	6 (37.9)	18 (100)

(): Cumulative percent

と、R-3746が5~6段階以上優れていた。

S. marcescens 31株では、Table 7のように、R-3746は0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ が25株、81%であり、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上は4株、13%にすぎなかった。CCL, CEXは12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものはなく、27株、87%はいずれも100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であり、R-3746の方が非常に優れていた。

P. mirabilis 19株では、Table 8のように、R-3746は1株の25 $\mu\text{g/ml}$ を除いて0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、17株、90%が0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下と優れた抗菌力であった。CCLは16株、84%が1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は90%で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も1株、5%に認められた。CEXは15株、79%が12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、それ以下はなく、R-3746がCCL, CEXより5~8段階優れていた。

P. vulgaris 6株では、Table 9のように、R-3746はすべて6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、多くが0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CCL, CEX いずれもすべて100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、R-

3746がはるかに優れていた。

P. inconstans 1株と *M.morganii* の1株は、Table 10のように、R-3746は0.39と12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、CCLの1.56と100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CEXの12.5 $\mu\text{g/ml}$ と100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に比べて2段階から5段階優れていた。

Citrobacter spp. 22株では、Table 11のように、R-3746は1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に幅広く分布したが、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下が11株、50%を占めていた。しかし、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も5株、23%に認められた。CCL, CEXはすべて25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上もそれぞれ9株、41%、13株、59%と多く、R-3746の優れているものが多かった。

P. aeruginosa 30株では、Table 12のように、R-3746は50 $\mu\text{g/ml}$ の1株を除いてすべて100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、抗菌力が殆ど認められなかった。CCL, CEXもすべて100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、R-3746と同等であった。

Acinetobacter spp. 16株では、Table 13のように、R-3746は6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ に12株、75%があり、6.25

Table 7 Susceptibility of *S.marcescens* (31 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746					2 (6.5)	11 (41.9)	6 (61.3)	6 (80.6)		1 (83.9)		1 (87.1)	4 (100)
C C L										1 (3.2)	1 (6.5)	2 (12.9)	27 (100)
C E X											1 (3.2)	3 (12.9)	27 (100)

(): Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *P.mirabilis* (19 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746	7 (36.8)	10 (89.5)		1 (94.7)						1 (100)			
C C L					7 (36.8)	9 (84.2)		1 (89.5)			1 (94.7)		1 (100)
C E X									15 (78.9)	2 (89.5)		1 (94.7)	1 (100)

(): Cumulative percent

Table 9 Susceptibility of *P.vulgaris* (6 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746			1 (16.7)	3 (66.7)	1 (83.3)			1 (100)					
C C L													6 (100)
C E X													6 (100)

(): Cumulative percent

Table 10 Susceptibility of *P.incolans* and *M.morganii* to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
R-3746				1 (50)					1*					
CCL						1 (50)								1*
CEX									1 (50)					1*

* *M.morganii*, (): Cumulative percentTable 11 Susceptibility of *Citrobacter* spp. (22 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
R-3746						1 (4.5)	5 (27.3)	5 (50.0)	1 (54.5)	2 (63.6)	2 (72.7)	1 (77.3)	5 (100)	
CCL										5 (22.7)	2 (31.8)	6 (59.1)	9 (100)	
CEX										1 (4.5)	7 (36.4)	1 (40.9)	13 (100)	

(): Cumulative percent

Table 12 Susceptibility of *Paeruginosa* (30 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
R-3746											1 (3.3)		29 (100)	
CCL													30 (100)	
CEX													30 (100)	

(): Cumulative percent

Table 13 Susceptibility of *Acinetobacter* spp. (16 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746								3 (18.8)	2 (31.3)	6 (68.8)	1 (75.0)		4 (100)
C C L											5 (31.3)	5 (62.5)	6 (100)
C E X													16 (100)

() : Cumulative percent

Table 14 Susceptibility of *Flavobacterium* spp. (5 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746									1 (20)	2 (60)	1 (80)		1 (100)
C C L									1 (20)				4 (100)
C E X									1 (20)				4 (100)

() : Cumulative percent

Table 15 Susceptibility of *Aeromonas* spp. (2 strains) to R-3746, CCL and CEXInoculum size: 10^6 cells/ml

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
R-3746				1 (50)		1 (100)							
C C L									1 (50)	1 (100)			
C E X												2 (100)	

() : Cumulative percent

$\mu\text{g/ml}$ が3株, 19%と弱いながらも抗菌力が認められた。また, $100\mu\text{g/ml}$ 以上は4株, 25%にすぎなかった。CCLは $50\sim 100\mu\text{g/ml}$ 以上に平均して分布し, R-3746より3段階劣っており, CEXはすべて $100\mu\text{g/ml}$ 以上と劣っていた。

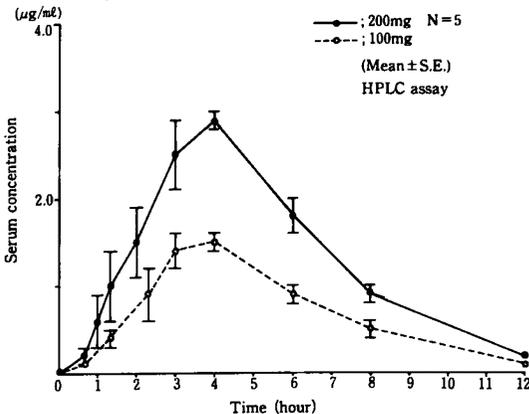
Flavobacterium spp. 5株では, Table 14のように, R-3746は4株, 80%が $12.5\sim 50\mu\text{g/ml}$ で, 1株が $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CCL, CEXは $12.5\mu\text{g/ml}$ の1株を除くと $100\mu\text{g/ml}$ 以上であり, R-3746が優れていた。

Aeromonas spp. 2株では, Table 15のように, R-3746は 0.39 と $1.56\mu\text{g/ml}$ であり, CCLの 12.5 と $25\mu\text{g/ml}$, CEXの $100\mu\text{g/ml}$ に比べると非常に優れていた。

2. 血清中R-3763濃度および尿中R-3763排泄率

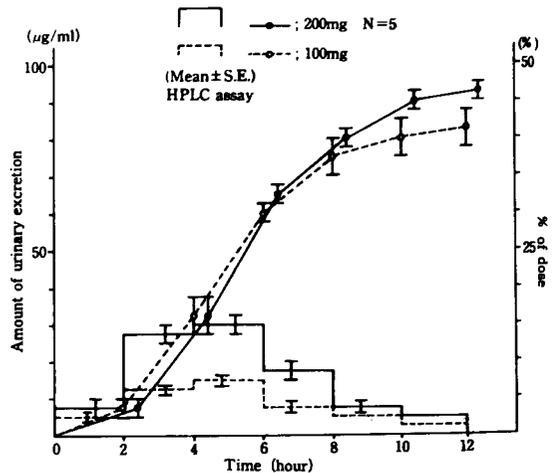
5名の健康成人男子にCS-807の 100mg を食後に内服させたときの血清中R-3763濃度はTable 16に示すように, 2名では内服30分後から, 他の2名は1ないし1.5時間後から, 1名は非常に遅れて3時間後から検出されるようになり, 2時間ないし3時間後, 吸収の遅れたものでは4時間後に $1.33\sim 1.74\mu\text{g/ml}$ の最高値となり, 8時間後も $0.26\sim 0.62\mu\text{g/ml}$ の濃度であったが, 12時間後には4名が検出感度以下に減少していた。これらの5名の平均値を図示したのがFig. 2中の破線で, 内服4時間後に $1.44\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり, 6時間後 $0.88\mu\text{g/ml}$, 8時間後 $0.42\mu\text{g/ml}$ であった。薬動学的係数の平均値をみると, Table 22のように C_{max} $1.55\mu\text{g/ml}$, T_{max} 3.2 時間で, $T_{1/2}$ 1.7 時間, AUC $7.54\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

Fig. 2 Mean serum levels of R-3763 after oral administration of 100 and 200mg of CS-807 after meals



このときの尿中R-3763濃度および尿中排泄率をみたのがTable 17であるが, 最初の2時間は吸収の非常に遅れた例では検出感度以下であったが, 他の4名では $10\sim 49\mu\text{g/ml}$ の濃度が排泄されており, つぎの2時間から6時間後までの間は $50\sim 218\mu\text{g/ml}$ で, 6~10時間後も $20\sim 88\mu\text{g/ml}$ の濃度が持続しており, 10~12時間後では $5\sim 17\mu\text{g/ml}$ と減少した。これを排泄率でみると, 最初の2時間は $0\sim 8.5\%$ と少ないものの, 2~4, 4~6時間は $8.4\sim 17.2\%$ と比較的多く, 6~8時間も $3.7\sim 9.8\%$ で, 8~10時間になると $1.5\sim 4.0\%$ と少なくなった。これら5名の平均尿中R-3763濃度および累積尿中排泄率を図示したのがFig. 3中の破線で, 12時間後までの平均累積尿中排泄率は 41.8% であった。

Fig. 3 Mean urinary concentrations and mean cumulative urinary excretion rates of R-3763 after oral administration of 100 and 200mg of CS-807 after meals



つぎに, 同じ5名の健康成人男子にCS-807の 200mg を食後に内服させたときの血清中R-3763濃度はTable 18に示すように, 内服30分ないし2時間して検出できるようになり, 2時間から4時間後に $2.67\sim 3.55\mu\text{g/ml}$ の最高値となり, 12時間後も $0.17\sim 0.37\mu\text{g/ml}$ が維持されていた。しかも, 個々の血清中濃度の推移パターンは 100mg のときとよく一致していた。これらの平均値を図示したのがFig. 2の実線で, 4時間後に $2.86\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり, 8時間後が $0.95\mu\text{g/ml}$, 12時間後も $0.25\mu\text{g/ml}$ であった。 100mg 内服時の2倍の血清中濃度が得られており, 明瞭なdose responseがあるといえた。そこで薬動学的係数の平均値をみると,

Table 16 Serum levels of R-3763 after the oral administration of 100 mg of CS-807

Case	Serum concentration of R-3763 ($\mu\text{g/ml}$)										(AUC) ⁸ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
	0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	
1.M.O.	0.00	0.00	0.00	0.14	0.37	1.29	1.74	1.29	0.62	0.11	8.91
2.M.S.	0.00	0.13	0.62	1.06	1.33	1.28	1.03	0.60	0.33	0.00	6.92
3.J.K.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.59	1.34	0.96	0.46	0.00	5.90
4.K.I.	0.00	0.00	0.18	0.39	0.94	1.69	1.66	0.93	0.44	0.00	8.36
5.H.T.	0.00	0.19	0.52	1.00	1.34	1.66	1.41	0.60	0.26	0.00	7.62
Mean	0.00	0.06	0.26	0.52	0.80	1.30	1.44	0.88	0.42	0.02	7.54
\pm S.E.	0.00	0.04	0.13	0.22	0.27	0.20	0.13	0.13	0.06	0.02	0.53

Table 17 Urinary excretion of R-3763 after the oral administration of 100 mg of CS-807

Case	0 h		0 - 2 h		2 - 4 h		4 - 6 h		6 - 8 h		8 - 10 h		10 - 12 h		Total		
	C	V	C	R	C	R	C	R	C	R	C	R	C	R	V	R	
1.M.O.	0	68	10.0	0.7	66	148.7	9.8	98	154.0	15.1	112	87.7	9.8	78	48.8	3.8	41.1
2.M.S.	0	215	39.4	8.5	149	103.3	15.4	189	61.7	11.7	164	32.6	5.4	107	23.2	2.5	44.6
3.J.K.	0	69	0	0	91	91.9	8.4	130	113.0	14.7	200	41.3	8.3	110	36.2	4.0	37.1
4.K.I.	0	63	49.1	3.1	70	217.7	15.2	226	76.3	17.2	177	54.3	9.6	135	23.0	3.1	49.6
5.H.T.	0	314	21.0	6.6	312	50.6	15.8	162	52.6	8.5	92	40.7	3.7	74	19.9	1.5	36.6
Mean	0	146	23.9	3.8	138	122.4	12.9	161	91.5	13.4	149	51.3	7.4	101	30.2	3.0	41.8
\pm S.E.		51	9.1	1.7	46	28.5	1.6	22	18.7	1.5	20	9.7	1.2	11	5.4	0.5	2.4

V : Urine volume (ml), C : Concentration ($\mu\text{g/ml}$), R : Urinary excretion rates (%)

Table 18 Serum levels of R-3763 after the oral administration of 200 mg of CS-807

Case	Serum concentration of R-3763 ($\mu\text{g/ml}$)												(AUC) ^{1/2} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
	0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h			
1.M.O.	0.00	0.00	0.22	0.31	0.61	1.91	3.06	2.56	1.44	0.37			17.40
2.M.S.	0.00	0.57	1.87	2.42	2.67	2.63	2.21	1.17	0.56	0.17			14.74
3.J.K.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	1.86	2.91	1.88	0.91	0.19			13.23
4.K.I.	0.00	0.00	0.27	0.70	1.36	2.73	2.89	2.03	1.03	0.30			16.32
5.H.T.	0.00	0.00	0.66	1.67	2.26	3.55	3.22	1.65	0.80	0.21			17.36
Mean	0.00	0.11	0.60	1.02	1.42	2.54	2.86	1.86	0.95	0.25			15.81
\pm S.E.	0.00	0.11	0.33	0.45	0.47	0.31	0.17	0.23	0.15	0.04			0.81

Table 19 Urinary excretion of R-3763 after the oral administration of 200 mg of CS-807

Case	0 h		0 - 2 h		2 - 4 h		4 - 6 h		6 - 8 h		8 - 10 h		10 - 12 h		Total					
	C	R	V	R	V	R	V	R	V	R	V	R	V	R	V	R				
1.M.O.	0	82	13.4	0.6	59	306.8	9.1	86	379.7	16.3	78	281.9	11.0	78	139.1	5.4	135	28.5	1.9	44.3
2.M.S.	0	130	154.5	10.0	122	269.2	16.4	145	151.7	11.0	243	41.5	5.0	158	31.0	2.5	160	17.5	1.4	46.3
3.J.K.	0	110	4.3	0.2	110	200.1	11.0	90	340.7	15.3	115	159.7	9.2	100	80.7	4.0	110	35.2	1.9	41.6
4.K.I.	0	82	61.6	2.5	82	379.7	15.6	134	235.0	15.7	140	131.9	9.2	106	86.8	4.6	152	27.6	2.1	49.7
5.H.T.	0	278	36.3	5.0	265	93.0	12.3	268	135.7	18.2	198	108.4	10.7	126	42.4	2.7	128	19.0	1.2	50.1
Mean	0	136	54.0	3.7	128	249.8	12.9	145	248.6	15.3	155	144.7	9.0	114	76.0	3.8	137	25.6	1.7	46.4
\pm S.E.		37	27.0	1.8	36	48.8	1.4	33	49.0	1.2	29	39.5	1.1	13	19.1	0.6	9	3.3	0.2	1.6

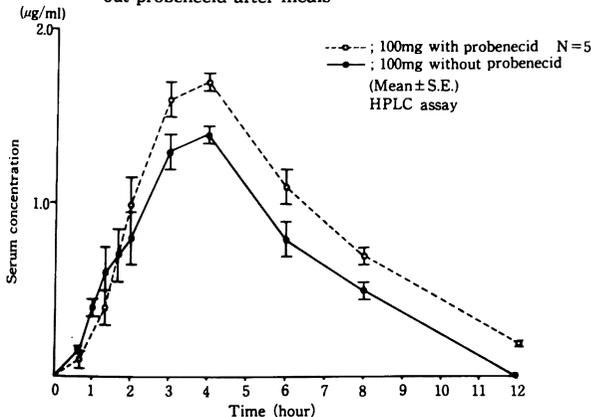
V: Urine volume (ml), C: Concentration ($\mu\text{g/ml}$), R: Urinary excretion rates (%)

Table 22のように、 C_{max} $3.02 \mu\text{g/ml}$ 、 AUC $15.81 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と100mgの2倍であり、 T_{max} 3.4時間、 $T_{1/2}$ 1.9時間と100mg時とほぼ一致していた。

このときの尿中R-3763濃度および尿中排泄率をみたのがTable 19である。最初の2時間から4.3~154.5 $\mu\text{g/ml}$ 濃度が得られ、2~8時間後までは42~380 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度となり、10-12時間後でも18~35 $\mu\text{g/ml}$ の濃度があった。そこで、尿中排泄率をみると、0~2時間後が0.2~10%で、2~8時間後の各2時間は5~18%であり、10~12時間後は1.2~2.1%と少なくなった。これら5名の平均値を図示したのがFig. 3中の実線で、投与量によく比例した尿中濃度が得られており、累積尿中排泄率では200mg内服時の方が8時間以降で高くなり、12時間後では46.4%であった。

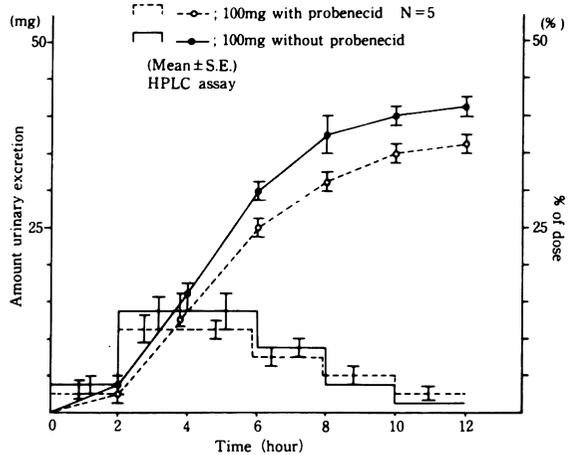
つぎに、同じ5名の健康成人男子に probenecid を併用してCS-807の100mgを食後に内服させたときの血清中R-3763濃度はTable 20に示すように、内服後30分から2時間で血清中に検出できるようになり、3~4時間後に1.64~2.12 $\mu\text{g/ml}$ の最高値となって12時間後も0.10~0.22 $\mu\text{g/ml}$ が残存した。これらの平均値を probenecid を併用しなかったときと対比して図示したのがFig. 4で、4時間後に1.77 $\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、12時間後が0.15 $\mu\text{g/ml}$ で、内服3時間以降で明らかに probenecid (—) 時より高い血清中濃度が得られた。また、薬動学的係数をみてみると、Table 22のように T_{max} 、 $T_{1/2}$ は3.4時間、1.8時間と probenecid を併用してないときとほぼ等しく、 C_{max} 、 AUC が1.87 $\mu\text{g/ml}$ 、 $9.91 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と20%および31%増となっていた。

Fig. 4 Mean serum levels of R-3763 after oral administration of 100mg of CS-807 with or without probenecid after meals



このときの尿中R-3763濃度および尿中排泄率をみたのがTable 21である。尿中R-3763濃度は最初の2時間では0~58 $\mu\text{g/ml}$ であったが、検出感度以下のものが2名であった。2~10時間後まで11~114 $\mu\text{g/ml}$ で、10~12時間後でも7~18 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率をみると、0~2時間が0~6%と少なく、10時間後までの各2時間は大体2~15%であり、10~12時間が1~3%と少なくなった。これらの平均値を probenecid を併用しなかったときの値と対比して図示したのがFig. 5で、尿中濃度は probenecid 併用により8時間後までは低下し、それ以後は僅かであるが高値となっており、排泄の遅延が認められた。累積尿中排泄率は probenecid により明らかに低下しており、12時間後が37.2%であった。

Fig. 5 Mean urinary concentrations and mean cumulative urinary excretion rates of R-3763 after oral administration of 100mg of CS-807 with or without probenecid after meals



3. 臨床効果と副作用

九州大学第一内科、福岡大学第二内科、九州厚生年金病院内科で経験された肺炎5例、気管支炎15例、気管支炎疑1例、扁桃炎1例、咽頭炎2例、腎盂腎炎3例、膀胱炎2例、膀胱炎と菌血症合併例1例の計30例にCS-807を使用した。

Table 23に示したように、症例は22歳から90歳までの男子10例、女子20例で、50歳以上が%と高齢者が多かった。体重は大体40kgから70kgであったが、なかには34kgと少ない例もあった。何らかの基礎疾患のあったものが17例で、その多くが感染の誘因あるいは難治性要因になると考えられるものであった。

Table 20 Serum levels of R-3763 after the oral administration of 100 mg of CS-807 and probenecid (0.5 g x 2)

Case	Serum concentration of R-3763 (µg/ml)												(AUC) ₀₋₁₂ (µg.hr/ml)
	0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h			
1.M.O.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.11	1.09	2.12	1.78	0.95	0.22	11.20		
2.M.S.	0.00	0.00	0.13	0.62	1.19	1.62	1.53	0.98	0.54	0.10	8.96		
3.J.K.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.28	1.49	1.64	1.04	0.52	0.14	8.08		
4.K.I.	0.00	0.14	0.47	1.03	1.46	1.97	1.89	1.16	0.58	0.15	11.08		
5.H.T.	0.00	0.00	0.75	1.58	1.96	1.98	1.69	0.79	0.41	0.12	10.20		
Mean	0.00	0.03	0.27	0.65	1.00	1.63	1.77	1.15	0.60	0.15	9.91		
±S.E.	0.00	0.03	0.15	0.30	0.35	0.17	0.10	0.17	0.09	0.02	0.61		

Table 21 Urinary excretion of R-3763 after the oral administration of 100 mg of CS-807 and probenecid (0.5 g x 2)

Case	0 h		0 - 2 h		2 - 4 h		4 - 6 h		6 - 8 h		8 - 10 h		10 - 12 h		Total					
	C	V	C	R	C	R	C	R	C	R	C	R	C	R	C	R				
1.M.O.	0	70	0	0	78	100.7	7.9	135	114.5	15.5	137	71.7	9.8	103	50.8	5.2	156	18.5	2.9	41.3
2.M.S.	0	208	19.0	4.0	228	57.9	13.2	370	31.0	11.5	350	19.4	6.8	200	19.0	3.8	115	18.3	2.1	41.4
3.J.K.	0	115	0	0	135	68.2	9.2	190	55.1	10.5	200	26.8	5.4	130	21.5	2.8	130	10.1	1.3	29.2
4.K.I.	0	86	58.0	5.0	111	112.1	12.4	355	29.2	10.4	240	26.4	6.3	142	24.6	3.5	157	13.7	2.2	39.8
5.H.T.	0	475	12.8	6.1	250	52.2	13.1	268	32.5	8.7	112	32.9	3.7	172	11.4	2.0	126	6.8	0.9	34.5
Mean	0	191	18.0	3.0	160	78.2	11.2	264	52.5	11.3	208	35.4	6.4	149	25.5	3.5	137	13.5	1.9	37.2
±S.E.		75	10.7	1.3	34	11.9	1.1	46	16.2	1.1	42	9.3	1.0	17	6.7	0.5	8	2.3	0.4	2.4

V: Urine volume (ml), C: Concentration (µg/ml), R: Urinary excretion rates (%)

Table 22 Pharmacokinetic parameters of R-3763 after the oral administration of CS-807

Dose of CS-807 (Probenecid)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (hr)	T $\frac{1}{2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	Urinary excretion rate (% of dose)
200 mg (-)	3.02 \pm 0.15	3.4 \pm 0.4	1.9 \pm 0.1	15.81 \pm 0.81	46.4 \pm 1.6
100 mg (-)	1.55 \pm 0.09	3.2 \pm 0.4	1.7 \pm 0.0	7.54 \pm 0.53	41.8 \pm 2.4
100 mg (+)	1.87 \pm 0.10	3.4 \pm 0.2	1.8 \pm 0.1	9.91 \pm 0.61	37.2 \pm 2.4

起炎菌の検出できた例は、肺炎では *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の2例にすぎず、気管支炎では *H. influenzae*, *S. aureus*, *B. catarrhalis*, *E. coli*, *S. pneumoniae* の8例で、1例は初回の検査ができず、経過中に *A. xylosoxidans* が検出されていた。咽頭、扁桃炎では *H. influenzae* と *S. aureus* が同時に検出されたのが2例であった。腎盂腎炎および膀胱炎では *S. epidermidis* の1例を除くと *E. coli* によるもので、菌血症の原因菌は *Campylobacter fetus* であった。

CS-807の使用量、使用期間は呼吸器感染症では1回200mg、朝夕2回の投与が大部分で、2~29日間の使用であった。慢性気管支炎の1例では1日1回の投与を24日間継続した。また、2例で1日3回投与が3日間行われた。

臨床効果は肺炎の5例では著効1例、有効4例と100%有効で、気管支炎15例では著効4例、有効7例、やや有効2例、無効2例で、有効率は73%であった。とくに慢性気管支炎で、肺結核や肋膜炎などのある症例に無効ないしやや有効例が多かった。気管支炎が疑われた直腸癌例では重篤な基礎疾患のため効果判定が明確にできず判定不能とした。扁桃炎・咽頭炎の3例では著効1例、有効2例と100%有効で、呼吸器感染症全体での有効率は83%であった。つぎに腎盂腎炎の3例では著効、有効、やや有効各1例で、有効率は67%であり、膀胱炎の3例では100%有効で、尿路感染症全体での有効率は83%であった。また、*C. fetus* による菌血症は無効であった。すなわち、これまでの全症例での有効率は80%であった。

起炎菌別に臨床効果をもてみると、呼吸器感染症では *S. pneumoniae* によるものはすべて有効で、*H. influenzae*, *S. aureus* によるものは多くが有効であったが、なかにやや有効にとどまったものや菌交代として出現してきたものがあつた。*B. catarrhalis* によるものは2例中1例で有効であった。また、正常菌叢あるいは起炎菌検索のできなかった例はすべて有効であった。尿

路感染症では *E. coli* による5例のうち4例が有効で、1例はやや有効、*S. epidermidis* 例は有効であった。前投薬無効例はEM製剤の3例があつたが、そのうちの2例で有効であった。

細菌学的効果を見ると、起炎菌の明らかにできた19例では、菌消失14例、菌減少1例、菌残存1例、菌交代2例、不明1例であり、菌消失率は89%であった。呼吸器感染症で *H. influenzae*, 尿路感染症で *E. faecalis* への菌交代が1例ずつ認められた。

副作用として、全身倦怠感と睡気、下痢と発熱が1例ずつ認められ、出現率は6.7%であった。臨床検査値の変動をみると、Table 24のように、血液像で好酸球増多が2例に認められ、血清生化学的検査にてGOT上昇1例(3.7%)とGPT上昇が3例(11.1%)に認められた。

III. 考 察

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質であるCS-807は、7-ACAの7位側鎖に methoxyimino 基と aminothiazole 基の入った、いわゆる第3世代セフェム系薬剤に相当する構造をしたR-3763のエステル化合物であり、内服によりR-3763となって血中に吸収され、薬効を発揮するものである。R-3763は構造上はすでに検討の終了しているT-2588に類似したものであり²⁾、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで、緑膿菌や一部のブドウ糖非酸酵菌を除いた幅広い菌種に抗菌力を有し、しかも強力な殺菌的作用があるといわれている¹⁾。

われわれの臨床分離菌に対するR-3746(R-3763のNa塩)の抗菌力をみた成績では、*S. aureus* には多くが3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、CCLやCEXと大差のないものであった。しかし、ABPCやAMPCに比べるとやや劣っていた¹²⁾。また、既に100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が17%も認められたことは、最近の methicillin-cephem-resistant *S. aureus* (MRSA) の増加と考え合わせると問題となるところかも知れない。*E. faecalis*

Table 23 Clinical results of cases treated with CS-807

Case	Age	Sex	B.W.	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Dose of CS-807	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effect	Remarks
1.N.Y.	54	F	34	Pneumonia	Idiopathic cardiomyopathy	Normal flora	0.2×2×8	Excellent	Unknown	—	
2.K.T.	34	M	68	Pneumonia	—	<i>H.influenzae</i> <i>S.pneumoniae</i>	0.2×2×17	Good	Eradicated	—	TE-031 0.4×4 (Poor)
3.Y.I.	34	M	63	Pneumonia	—	Normal flora	0.2×2×12	Good	Unknown	—	TE-031 0.6×3 (Poor)
4.Y.N.	31	F	69	Pneumonia	—	Normal flora (<i>A.calcoaceticus</i>)	0.2×2×22	Good	Unknown	—	
5.T.S.	65	F	35	Pneumonia	—	<i>H.influenzae</i>	0.2×2×14	Good	Eradicated	—	
6.TK.	73	F	44	Acute bronchitis	—	<i>S.pneumoniae</i>	0.2×2×2	Excellent	Eradicated	—	
7.M.Y.	77	F	45	Acute bronchitis	Arteriosclerosis	Normal flora	0.2×2×5	Excellent	Unknown	—	
8.K.Y.	52	F	60	Acute bronchitis	ASD	Unknown	0.2×2×2	Excellent	Unknown	—	
9.M.T.	48	F	44	Acute bronchitis	Polymyositis	<i>H.influenzae</i>	0.2×2×6	Excellent	Eradicated	—	
10.H.M.	56	F	58	Acute bronchitis	—	<i>B.catarrhalis</i>	0.2×2×7	Good	Eradicated	—	
11.T.H.	60	M	47	Acute bronchitis	—	Unknown	0.2×2×10	Good	Unknown	—	
12.M.H.	62	M	67	Acute bronchitis	Anemia	Unknown	0.2×2×13	Good	Unknown	—	
13.F.O.	90	F	40	Acute bronchitis suspected	Liver metastasis of rectum cancer	Unknown	0.2×2×5	Unknown	Unknown	—	
14.Y.A.	73	M	65	Acute exacerbation of chr.bronchitis	Pulm. fibrosis due to RA	Normal flora	0.2×3×3 0.2×2×10	Good	Unknown	Diarrhea Fever	
15.M.S.	77	F	40	Acute exacerbation of chr.bronchitis	Bronchiectasis RA	(<i>A.xylooxidans</i>)	0.2×2×20 0.1×2×24	Good	Unknown	—	
16.T.F.	61	M	70	Chronic bronchitis	Post-op. pleural adhesion Hypertension	Normal flora	0.2×2×21	Good	Unknown	—	
17.F.W.	75	F	41	Chronic bronchitis	Bronchiectasis Arteriosclerosis	<i>S.aureus</i>	0.2×2×14	Good	Eradicated	General malaise Sleepiness	
18.T.S.	48	M	59	Chronic bronchitis	DM Pulm. tuberculosis	<i>H.influenzae</i>	0.2×2×29	Fair	Eradicated	—	RU 28956 0.45×7 (Poor)
19.T.K.	52	M	68	Chronic bronchitis	—	<i>S.aureus</i>	0.2×2×4	Fair	Eradicated	—	
20.T.F.	60	M	73	Chronic bronchitis	Post-op. pleural adhesion Hypertension	<i>E.coli</i>	0.2×2×14	Poor	Superinfected (<i>H.influenzae</i>)	—	
21.S.U.	55	F	66	Chronic bronchitis	Liver cirrhosis Pulm. tuberculosis	<i>B.catarrhalis</i>	0.2×2×14	Poor	Unknown	—	
22.H.H.	22	M	61	Acute tonsillitis	—	Normal flora	0.2×2×8	Good	Unknown	—	
23.S.T.	30	F	50	Acute pharyngitis	—	<i>H.influenzae</i> <i>S.aureus</i>	0.2×3×3	Excellent	Eradicated	—	
24.K.A.	37	F	45	Acute pharyngitis	SLE	<i>H.influenzae</i> <i>S.aureus</i>	0.2×2×8	Good	Eradicated	—	
25.M.K.	37	F	43	Acute pyelonephritis	—	<i>E.coli</i>	0.1×2×10	Good	Eradicated	—	CCL 0.75×1 (Unknown)
26.Y.O.	31	F	46	Acute pyelonephritis	—	<i>E.coli</i>	0.1×2×4 0.1×1×7	Excellent	Eradicated	—	
27.K.Y.	64	F	44	Acute pyelonephritis	CHF, old MI	<i>E.coli</i>	0.1×2×10	Fair	Superinfected (<i>E.faecalis</i>)	—	
28.S.I.	82	F	37	Acute cystitis	CRF Hypothyroidism	<i>E.coli</i>	0.1×2×6	Excellent	Eradicated	—	
29.S.I.	30	F	56	Acute cystitis	—	<i>S.epidermidis</i>	0.1×2×7	Excellent	Diminished	—	
30.E.I.	53	F	56	1) Acute cystitis 2) Sepsis	Liver cirrhosis	1) <i>E.coli</i> 2) <i>C.fetus</i>	0.1×2×3	Good Poor	1) Eradicated 2) Persisted	—	

Table 24 Laboratory findings of cases treated with CS-807 (1)

Case	Age	Sex	Hemanalysis							ESR				Liver function				Renal function				Urinalysis					
			Hb	RBC	Ht	WBC	N(%)	E(%)	Th	CRP	(lh)	GOT	GPT	ALP	T.Bil	LDH	γ-GTP	LAP	BUN	Cr	Na	K	Cl	Prd.	Sg.	MpHA	CAT
1.N.Y.	54	F	12.2	425	37.2	9400	72	0	16.9	3+	27	54	31	296	0.8	524	75	346	20	1.0	138	3.9	101	#	-	64	8>
			12.6	449	39.2	5300	47	0	30.6	±	8	29	41*	173	0.7	540	40	207	22	0.9	141	4.6	101	-	-	-	-
2.K.T.	34	M	14.1	502	41.7	10400	72	2	19.5	6+	20	20	14	68	0.7	138	51	15	1.1	149	4.5	109	#	-	40>	8	
			14.3	508	42.4	4000	32	12*	15.8	-	5	23	45*	50	0.3	132	45	11	0.9	140	3.9	105	-	-	-	-	-
3.Y.I.	34	M	15.8	496	45.6	2400	22	7	19.1	1+	2	29	37	81	0.5	220	15	16	0.9	143	3.9	108	-	-	40>	4>	
			15.2	481	44.6	4100	52	8	21.3	-	2	37	47*	79	0.4	246	14	17	0.9	142	3.7	110	-	-	-	-	-
4.Y.N.	31	F	13.3	445	40.4	6000	67	2	30.6	±	51	20	26	9.2**	0.3	322	33	10	0.6	142	4.3	105	-	-	40>	64	
			14.5	489	44.8	7700	63	1	20.4	-	7	18	21	6.9**	0.7	226	45	12	0.6	138	4.2	102	-	-	40>	256	
5.T.S.	65	F	12.8	483	40.8	7400	70	1	62.9	1+	28	21	14	106	0.3	228	15	12	0.8	142	4.8	104	-	-	40>	64	
			11.8	419	35.6	7200	85	0	28.5	-	16	22	12	94	0.4	228	16	16	0.6	141	4.0	108	-	-	-	-	-
6.T.K.	73	F	12.7	460	39.5	7600	54	10	29.8	1+	9	15	10	117	0.5	166	10	16	0.6	140	4.4	100	-	-	40>	4>	
			12.9	463	40.5	6900	57	10	29.3	±	13	26	18	109	0.7	273	8	15	0.5	140	5.0	102	-	-	-	-	-
7.M.Y.	77	F	13.2	444	39.0	7500	38	2	21.8	3+	40	16	14	68	0.8	185	11	13	0.9	145	4.3	103	-	-	40	4>	
			12.8	471	42.7	6400	40	2	29.5	-	9	15	13	72	0.7	165	11	15	0.8	142	3.9	105	-	-	40	4	
8.K.Y.	52	F	15.3	489	43.2	8700	49	7	32.2	-	18	18	24	90	0.5	281	41	18	1.2	143	3.8	106	-	-	40>	256	
											17	17	90	0.6	251	34	19	1.0	143	3.9	103	-	-	-	-	-	-
9.M.T.	48	F	16.2	503	48.6	10100	77	2	24.1	3+	8	93	53	45	0.5	530	20	10	0.5	138	3.4	90	-	-	40>	4>	
			15.4	485	44.0	6200	79	1	23.4	±	8	136	120	44	0.6	>600	23	7	0.5	141	3.7	103	-	-	40>	8	
10.H.M.	56	F	12.6	385	38.3	5100	57	2	10.9	1+		16	13	149	0.4	323		13	0.5	141	4.1	102	-	-	8	32	
			13.1	400	39.2	4700	60	2	18.6	±		14	11	135	0.4	297		12	0.5	141	4.3	102	-	-	-	-	
11.T.H.	60	M	13.1	421	38.4	10600	84	2	61.4	1+	34	31	53	115	0.3	202	115	16	0.8	137	4.6	98	-	-	-	8>	
			13.0	418	38.0	6700	70	0	60.4																		
12.M.H.	62	M	8.0	273	26.0	7200				1+	137	25	22	7.6**		220				136	5.1	106	-	-	-	64	
			7.5	256	25.0	5900				130																	
13.F.O.	90	F	11.4	338	33.7	12200	89	0	16.2	5+	29	14	5	104	0.4	447	17	20	1.3	139	3.4	104	+	-	40	16	
			10.0	301	30.1	9000	86	1	16.5	5+		17	4	5.9**	0.6	634	16	14	1.1	141	4.2	105	±	-	40>		
14.Y.A.	73	M	14.9	448	43.8	10700	68	7	41.2	3+	61	18	14	112	0.1	169	20	14	0.9	140	4.3	101	±	-	40>	4>	
			15.0	448	43.3	7200	46	2	24.4	-	41	48	35	114	0.3	248	54	12	0.9	143	4.8	106	±	-	40>	4>	
15.M.S.	77	F	9.2	416	30.7	8300	68	0	51.6	6+	91	26	27	239	0.5	211	34	13	0.6	151	4.6	103	-	-	40	8	
			11.5	481	36.7	9900	80	0	33.3	1+	13	15	10	110	0.3	251	14	22	0.7	144	5.3	109	-	-	80	-	

* abnormal elevation value. ** King-Armstrong unit.

Table 24 Laboratory findings of cases treated with CS-807 (2)

Case	Age	Sex	Hemanalysis						ESR				Liver function						Renal function						Urinalysis			
			Hb	RBC	Ht	WBC	N(%)	E(%)	Th	CRP	(lh)	GOT	GPT	ALP	T.Bil	LDH	γ-GTP	LAP	BUN	Cr	Na	K	Cl	Prot	Sig	UA	CAT	
16.T.F.	61	M	16.7	538	47.7	10700	60	1	27.3	-	3	29	49	44	0.5	172	44	21	1.0	141	4.2	103	-	-	40	>	8	
			16.5	525	46.7	10300	75	3	29.1	-	2	32	48	101	0.5	161	43	21	1.0	140	3.8	105	-	-	40	>		
17.F.W.	75	F	13.8	443	41.7	4100	44	0	28.5	1+	21	16	11	124	0.4	164	12	15	0.8	143	4.7	104	-	-	40	>	4	
			12.5	407	36.6	5000			23.8	-	6	15	15	105	0.3	171	17	20	0.7	142	4.4	108	-	-				
18.T.S.	48	M	12.8	438	37.8	11900	63	1	36.1	3+	67	12	11	96	0.3	141	48	14	0.9	138	4.5	101	-	-	40	>	16	
			12.7	462	40.2	12200	57	5	34.5	2+	53	16	21	108	0.1	201	58	16	1.1	136	4.4	99	#	#	40	>	16	
19.T.K.	52	M	12.7	398	37.6	6900			34.3	-	8	18	17	99	0.5	214	19	14	0.8	143	3.9	107	-	-	40	>	8	
			12.4	390	36.3	6600	38	14*		-	2	19	18	101	0.6	238	22	15	0.7	140	4.3	108	-	-				
20.T.F.	60	M	15.6	519	46.0	11900	57	3	30.7	-	3	24	34	110	0.4	166	49	20	1.0	140	4.2	105	-	-	40	>	4	
			16.4	545	47.0	11500	62	4	30.4	±	4	28	50	127	0.4	160	78	23	1.0	141	4.5	103	-	-	40	>	8	
21.S.N.	55	F	14.8	482	44.8	7300	43	0	15.8	-	4	34	30	13.9	0.8	339											4	
22.H.H.	22	M	15.5	539	45.5	12800	57	1	31.6	3+	25	26	29	101	0.4	221	17	13	0.9	140	5.2	97	±	±	40		8	
			15.6	549	45.5	6700	36	2	38.7	-	11	30	34	87	0.3	202	16	15	1.0	145	4.1	100	±	±	80		32	
23.S.T.	30	F	13.3	425	38.1	6700			27.8	-	3	11	12	58	0.7	132	10	14	0.7	147	3.5	112						
24.K.A.	37	F	11.0	406	32.7	2900	61	1	24.4	-	16	20	16	64	0.3	207	11	14	0.7	142	4.1	106	±	±				
			11.2	419	33.2	2600	57	1	29.8	-	9	20	16	61	0.4	163	11	17	0.5	148	3.9	111	±	±	40	>	32	
25.M.K.	37	F	12.0	402	35.5	11200	84	0	13.9	5+	58	15	22	166	0.3	324	45	8	0.8	136	4.5	98	+	+				
			10.9	375	33.3	7300	57	1	46.0	-	28	19	18	172	0.2	322	54	12	1.0	140	4.7	103	-	-				
26.Y.O.	31	F	12.9	414	38.2	10500	80	0	18.0	1+	13	13	11	85	0.4	330		16	0.6	142	4.4	105	+	+				
			12.7	407	38.0	4700	38	0	19.9	±	11	13	11	85	0.4	330												
27.K.Y.	64	F	14.6	484	41.5	23600	93	0	21.8	5+	45	13	6	158	1.4	551	27	39	1.3	125	4.9	80	+	+				
			11.9	405	34.5	12900	88	0	21.2	5+	67	16	11	216	1.1	467	49	25	1.1	130	4.6	86	±	±				
28.S.I.	82	F	8.8	267	26.7	4600	49	0	15.6	5+	109	30	11	166	0.6	450	25	41	2.2	135	4.0	94	-	-				
			7.9	240	24.0	5200	65	0	17.1	4+	129	68*	28	195	0.4	492	30	69	2.5	134	3.8	92	-	-				
29.S.I.	30	F	13.2	437	39.4	4500	57	2	28.1	-	16	16	16	49	0.5	177	10	14	0.7	140	3.9	108	-	-				
			13.0	450	40.3	4800	67	0	36.8		21	16	21	62	0.4	165	11	15	0.7	144	3.8	106	-	-				
30.E.I.	53	F	13.2	353	36.5	8400			13.7	±	37	181	117	104	2.0	413	40	15	1.0	133	3.6	96	+	+				
			9.3	254	28.1	12100	91	0	12.8	3+	34	61	42	85	1.2	255	15	30	1.4	127	3.7	97	#	#				

の少数株には *S. aureus* と同程度の抗菌力が認められたが、大部分は100 μ g/ml以上であり、*E. faecalis* に対しては抗菌力がないと考えておく方がよからう。一方グラム陰性菌には、*P. mirabilis* に対して最も強力な抗菌力があり、その90%が0.10 μ g/ml以下であった。そのほか、*P. vulgaris*, *E. coli* の80%以上、*Klebsiella* spp. の62%が0.78 μ g/ml以下と優れた抗菌力が認められた。さらに、*S. marcescens* の MIC₉₀ が6.25 μ g/mlで、*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., の50~55%と *Aeromonas* spp. が6.25 μ g/ml以下と、これまでの CCL や CEX にはない抗菌力が認められた。また、*Acinetobacter* spp., *Flavobacterium* spp. といったブドウ糖非酵菌にもある程度の抗菌力が認められた。しかし、*P. aeruginosa* に対しては殆どが100 μ g/ml以上と、CCL, CEX と同様に抗菌力が認められなかった。これらの成績は全国研究施設での成績の集計ともよく一致していた。また、われわれの検討できなかった菌種に対する R-3746 の抗菌力をみてみると、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の大部分が0.05 μ g/ml以下から0.20 μ g/mlであり、*B. catarrhalis* もすべて0.78 μ g/ml以下と優れた抗菌力が証明されている。これらの菌種は呼吸器感染症の起炎菌として多いものばかりであり、有用な薬剤であると考えられる。

つぎに、CS-807の吸収、排泄について検討したわれわれの cross over 法での成績をみると、CS-807の100mgを食後に内服したときの平均血清中 R-3763濃度は4時間後に1.44 μ g/mlの最高値となり、200mgのときは同じく4時間後に2.86 μ g/mlの最高値が得られており、明らかな dose response が認められた。このときの血清中濃度の半減時間はそれぞれ1.7、1.9時間と著明な差異は認められなかった。同時に、血清中濃度の出現時間やその後の経時的推移などは、個々の個体で一定のパターンがみられたのも興味深い。この際の12時間後までの平均累積尿中排泄率は41.8%と46.4%であり、投与量の増加により尿中排泄率が明らかに増加した。つぎに、血清中濃度および尿中排泄率に及ぼす probenecid の影響をみたところ、probenecid の併用により血清中濃度は明らかに上昇し、尿中排泄率は低下し、しかも排泄が遅延する傾向がうかがわれた。このことは R-3763 の排泄に尿管管での分泌が関与しているといえる。一般にセフェム系薬剤は probenecid に影響を受けるといわれ、T-2588の場合も同様な成績が得られている⁴⁾。また、腎機能障害例では血清中濃度が高くなり、半減時間は延長して、尿中排泄は低下する¹⁾。

CS-807の吸収に及ぼす食事の影響については、軽食

後に内服させると血清中濃度は明らかに高くなり、尿中排泄が増加しており、食事が多くなると、むしろ上昇が悪く、バラツキの多いものとなっている¹⁾。このことは胃排泄、腸管運動の変化、胃液 pH の変化、エステラーゼ活性の変化、胆汁による影響、血流の変化、薬剤の崩壊・溶出・分散の促進といった種々の要因が関係していると考えられている。

血清中および尿中 R-3763濃度の測定には HPLC 法による成績を用いたが、Bioassay 法によってもほぼ同様の成績が得られており、両者の測定値間には良好な相関が認められている。ただ、HPLC 法の方がやや低値となるが、再現性がよいようである。

CS-807の臨床応用は呼吸器感染症24例、尿路感染症6例、菌血症1例(合併例)に行ったが、半数は感染症と関連のある基礎疾患を有するものであった。起炎菌は呼吸器感染症では *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *B. catarrhalis* などが多く、尿路感染症は大部分が *E. coli* であった。また、菌血症は *C. fetus* によるものであった。

CS-807の使用量、投与法は1回100~200mg、1日2回食後投与を原則としたが、呼吸器感染症では1日400mg、尿路感染症では1日200mgの投与であった。菌血症例は膀胱炎の合併症であったため、1日200mgと少量投与であった。使用期間は2~14日間が多かったが、なかには44日間といった長期使用例もあった。

臨床効果の有効率は肺炎、扁桃・咽頭炎では100%であり、気管支炎は73%であった。この気管支炎のやや有効例はいずれも起炎菌の消失をみたものであり、基礎疾患による変化が強かったためと思われる。無効例の中にも同様な症例があり、CS-807の有効率はもっと良好なものであると考えられる。また、膀胱炎では100%、腎盂腎炎は67%の有効率であったが、菌血症例と同じく、使用量を増量する必要があったと思われる。全体としての有効率は80%であり、比較的良好的成績であったと考えられる。内科領域の全国集計成績での有効率は呼吸器感染症82%、尿路感染症81%、全症例で82%となっており、われわれの成績とよく一致していた¹⁾。起炎菌別臨床効果では *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *E. coli* によるものにやや有効以下のものがあり、*H. influenzae*, *E. faecalis* への菌交代がみられた。全国集計成績でみると、*P. aeruginosa* の菌消失率が非常に悪く、ついで *E. faecalis*, *S. marcescens*, *E. cloacae* が悪く、CS-807の抗菌力をよく反映していると思われる。

副作用として、2例に全身倦怠感と睡気、下痢と発熱がみられたが、いずれも重篤なものでなく、投薬中止に

より直ちに消失した。全国集計でみられた副作用としては下痢、軟便が最も多く、ついで胃障害が多く、発疹も少数例にみられている。これらは投与量、投与日数とはとくに関係ないようである。臨床検査値異常としては、GOT、GPT値上昇、好酸球増多がみられたが、全国的にもこれらが多くみられている。いずれにしても、比較的良好な臨床効果が得られ、副作用も少なく、有用な薬剤と思われる。

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
- 2) 澤江義郎, 岡田薫, 熊谷幸雄, 石丸敏之, 仁保喜之: T-2588の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2): 483-495, 1986
- 3) 澤江義郎, 岡田薫, 熊谷幸雄, 仁保喜之: Cefixime (CFIX)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6): 418-430, 1985
- 4) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CS-807

YOSHIRO SAWAE, YUKIO KUMAGAI, TOSHIYUKI ISHIMARU,

KOJI TAKAGI and YOSHIYUKI NIHO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, and School of
Health Sciences, Kyushu University, Fukuoka

MASAHIDE TAKII, HIDENOBU SHIGEOKA and KENSUKE KUWAHARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka

MASARU MIYAKE and YASUSHI NAITO

Department of Internal Medicine, Kyushu Koseinenkin Hospital, Kitakyushu

We performed laboratory and clinical studies on CS-807, a new cephalosporin antibiotic and an ester-derivative of R-3763, with the following results.

1) Antimicrobial activity

MICs of R-3746 (sodium derivative of R-3763) against various clinical isolates were determined with an inoculum size of 10^6 cells/ml. Percentages of strains susceptible to $12.5\mu\text{g/ml}$ or less were 80% for *S. aureus*, 19% for *E. faecalis*, 96% for *E. coli*, 92% for *Klebsiella* spp., 59% for *Enterobacter* spp., 95% for *P. mirabilis*, 100% for *P. vulgaris*, 55% for *Citrobacter* spp., 31% for *Acinetobacter* spp., 20% for *Flavobacterium* spp., and 0% for *P. aeruginosa*. These antimicrobial activities were higher than those of CCL and CEX against Gram-negative bacilli.

2) Serum concentration and urinary excretion

Serum concentrations of R-3763 were measured by HPLC in five healthy adults, given 100mg and 200mg of CS-807 orally after meals. The mean peak serum concentration was 1.44 and $2.86\mu\text{g/ml}$, respectively. Probenecid elevated the serum level of R-3763 and decreased the cumulative urinary excretion rate.

3) Clinical efficacy

Five patients with pneumonia, 15 with bronchitis, 3 with tonsillitis and pharyngitis, 3 with pyelonephritis, 2 with cystitis and 1 with cystitis and bacteremia were treated with CS-807 at a daily dose of 200 or 400mg for 2-44 days.

Clinical response was excellent in 9, good in 15, fair in 3, poor in 3 and unknown in 1 patient. Its efficacy rate was 83% in respiratory and urinary infections, and 80% overall. General malaise and sleepiness, and diarrhea and fever were observed in two patients. GOT, GPT elevation and eosinophilia were seen in one, three and two patients, respectively.