

## 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の第 I 相臨床試験

中島光好・植松俊彦  
浜松医科大学薬理学教室\*

尾熊隆嘉・吉田 正・木村靖雄  
小西雅治・松野 敏・山本貞雄  
塩野義製薬株式会社

健康成人男子志願者（延べ 75 名）を対象に新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の臨床第 I 相試験を行った。50, 100, 150, 200 mg の空腹時単回投与試験, 75, 150, 200 mg の食後単回投与試験および 1 回 150 mg 1 日 3 回, 1 回 200 mg 1 日 3 回, 1 回 300 mg 1 日 2 回, 各 8 日間の反復投与試験を行い, 本剤の忍容性, 安全性の確認および体内動態を検討した。その結果は次の通りである。

1. 単回, 反復投与試験を通じて, 軟便, 下痢, GPT の軽度上昇が各 1 例認められた以外は S-1108 によると考えられる異常は認められず, 本剤の忍容性が確認された。

2. 食後単回投与の試験において, 消失半減期, 尿中回収率は投与量に依存せずほぼ一定の値を示した。一方, Cmax, AUC は投与量に比例しており, 本剤の体内動態の線形性が認められた。

3. 反復投与において, S-1006 の AUC がやや低くなった以外, 各体内動態パラメータの変化および蓄積性は認められなかった。

4. 食事摂取の影響を同一被験者で検討したところ, 食事摂取により Cmax はほとんど影響を受けなかったが, AUC, 尿中回収率は有意に上昇し, 吸収が増大することが明らかになった。

5. 代謝物は, 血液中および尿中ともに抗菌活性を有する S-1006 以外には S-1006trans 体が極く微量検出され, 未変化の S-1108 および他の抗菌活性代謝物は認められなかった。

key words : S-1108, S-1006, 臨床第 I 相試験, 経口セフェム剤, POM エステル

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所で創製されたエステル型経口セフェム剤で, 活性体 S-1006 の 4 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させることにより経口吸収性を高めたプロドラッグ型経口剤である。S-1006 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し, 特にグラム陽性菌のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌 (coagulase negative Staphylococci : CNS) に対して強い抗菌力を有するとともに, グラム陰性菌の各種 ofloxacin 耐性菌に対しても強い抗菌力を示した<sup>1)</sup>。本剤の安全性に関しては単回投与毒性試験, 反復投与毒性試験, 生殖・発生毒性試験, 変異原性試験, 抗原性試験, 腎毒性試験, 一般薬理試験等が検討された結果, 本剤起因の異

常は認められず, 本剤の安全性に問題はないと判断された。そこで今回健康成人男子を対象に安全性, 忍容性および体内動態の検討を目的とし, 臨床第 I 相試験を実施した。なお, S-1108 のピバロイルオキシメチルエステル基の代謝およびヒトでの安全性に関しては詳細な検討結果がすでに報告されている<sup>2, 3)</sup>。

## I. 試験方法

### 1. 被験者

本試験に参加した被験者は, 臨床検査, 血液生化学試験等の健康診断により適格と判断された健康成人男子志願者であり, その年齢, 体重を各試験のステップ毎に Table 1 に示す。

これらの被験者に対しては, 本剤の前臨床試験成

\*〒431-31 浜松市半田町3600

Table 1. Physical characteristics of healthy volunteers and dose assignment

Study No.	Method of administration	Dose (mg)	Condition	Number of volunteers	Age (years)	Body weight (kg)
Study 1	Single dose	10	Fasting	2	36, 41	50, 68
		25		2	37, 41	58, 60
		50		2	24, 26	51, 63
		100		2	33, 37	70, 52
		150		2	26, 26	77, 60
		200		2	22, 27	72, 57
		400		2	26, 33	52, 60
Study 2	Single dose	50	Fasting	6	23~40(28.5)	50~74(59.7)
		100		6	26~37(31.3)	60~68(63.7)
		150		6	23~40(28.8)	50~74(62.8)
		200		6	25~41(28.7)	54~68(59.7)
Study 3	Single dose	100	Non-fasting	6	26~37(31.3)	60~68(63.7)
		150		6	23~40(28.8)	50~74(62.8)
Study 4	Single dose	75	Non-fasting	6	25~40(31.8)	52~68(58.3)
		150				
		200				
Study 5	Multiple doses	150 × 3 times, 8 days	Non-fasting	5	29~40(33.8)	52~65(60.2)
		200 × 3 times, 8 days		8	25~45(32.0)	58~80(61.9)
		300 × 2 times, 8 days		6	26~41(32.7)	50~60(56.7)

績、本試験の目的、方法及び安全性等について十分な説明を行い、さらに本試験から途中脱退するのは被験者の自由意志によることを明確にした後、被験者から試験参加の同意を書面にて受領した。

## 2. 試験薬剤

各試験ごとの投与量（力価）に対応する S-1108 を含有する錠剤は、塩野義製薬株式会社で製造したものを使用した。

## 3. 試験方法

試験は初期忍容性を調べるための単回投与（Study 1）、忍容性、用量相関性を調べるための空腹時単回投与（Study 2）、食事の影響を調べるための食後単回投与（Study 3）、および忍容性、用量相関性を調べるための食後単回投与（Study 4）の各単回投与試験をステップ毎に行い、その後、忍容性、蓄積性を調べるための食後反復投与（Study 5）を行った。各試験において行われた試験項目、および臨床検査項目を Table 2, 3 に示す。また、単回投与、反復投与

試験での各試験項目の実施スケジュールの一例を Table 4, 5 に示す。血漿中、尿中濃度測定のため採取した試料は濃度測定まで -20℃ に凍結保存した。また、蛋白結合率測定のために採取した血液からは血清を分取し、直ちに蛋白結合実験に供した。

また、反復投与時には腸内細菌叢および口腔内細菌叢の変化を検討した。腸内細菌叢は中島ら<sup>4)</sup>の方法に準じ、口腔内細菌叢は中咽頭からのぬぐい液をサンプルとして、出口<sup>5)</sup>の方法に準じて測定した。

空腹時投与の場合は、被験者は前日午後 10 : 00 以降は飲食を行わず、試験当日の朝、空腹のまま 9 : 00 に水 100 ml で服薬を行い、13 : 00 の昼食まで絶食を継続した。一方、食後投与の場合、試験当日の朝 8 : 30 に朝食（バターロールパン、マーガリン、ハム、半熟卵、牛乳、オレンジジュース、レタス 約 700 キロカロリー）を摂る以外、他の条件はすべて空腹時投与と同じである。

最小投与量の設定は各種毒性試験、一般薬理試験、

Table 2. Observation items

1. Clinical symptoms	Subjective & Objective
2. Physical tests	Blood pressure, Pulse rate Respiratory rate, Body temperature, ECG
3. Laboratory tests	Hematological test, Blood chemistry, Urinalysis, Coagulation, Others
4. Changes in intestinal microflora and in oral microflora*	
5. Pharmacokinetics	Serum levels, Urinary levels, Fecal levels*
6. Metabolites*	
7. Serum protein bindings*	

\*measured after multiple doses

Table 3. Laboratory test parameters

1. Hematological tests	RBC, hemoglobin, hematocrit, WBC with differential, MCV, MCH, MCHC, platelet
2. Blood chemistry	GOT, GPT, ALP, LAP, LDH, total bilirubin, TTT, ZTT, total cholesterol, triglyceride, phospholipid, $\beta$ -lipoprotein, total protein, albumin, A/G ratio, BUN, creatinine, uric acid. Na, K, Cl, P, glucose, NEFA, CK, aldolase*
3. Urinalysis	pH, specific gravity, sediment, protein, glucose, urobilinogen, bilirubin, acetone, occult blood
4. Coagulation	PT, APTT, clotting factor (II, VII, IX, X), vitamin K, PIVKA-II, platelet aggregation*, bleeding time*
5. Others	Creatinine clearance, direct Coombs' test

\*measured after multiple doses

MCV : mean corpuscular volume

MCH : mean corpuscular hemoglobin

MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration

TTT : thymol turbidity test

ZTT : zinc sulphate turbidity test

NEFA : non-esterified fatty acid

CK : creatine kinase

PT : prothrombin time

APTT : activated partial thromboplastin time

PIVKA-II : protein induced by VK absence

及び同系他剤の臨床用量を参考にして本薬の薬効・薬理試験の成績をもとに臨床期待用量 (100~200 mg) から 10 mg を設定した。以下に各試験毎の投与スケジュールを示す。

## 1) Study 1

用量は初期忍容性を調べることを目的としたため、最小投与量の 10 mg から 25, 50, 100, 150, 200, 400 mg を設定し、各用量毎に例数を 2 とし、忍容性を確認しつつ、1 週間の間隔で次の用量へと増量して逐次

試験を行った。

## 2) Study 2

1 群 6 名の 4 群にそれぞれ 50, 100, 150, 200 mg の空腹時投与を行った。各群の被験者は同一ではないが、忍容性を確認しつつ、1 週間の間隔で用量をアップさせて試験を行った。

## 3) Study 3

Study 2 の 100, 150 mg の試験に参加した各々の 6 名の被験者に対し、Study 2 後 2 週間の休薬の

Table 4. Time schedule for single doses of S-1108

Day	Time	1												2	4	8	15	22
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24			
Drug administration		↑																
Meals		(☒)					☒						☒					
Clinical symptom	○		○	○	○	○		○						○				
Physical test	○		○	○	○	○		○						○				
		← ECG monitoring →																
Hematological test	○													○	○	○	○	○
Blood chemistry	○			○**										○	○	○	○	○
Coagulation test*	○		○											○				
Urinalysis	○													○				
Creatinine clearance	○													○				
Direct Coombs' test	○													○				
Serum level	○		↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑							
Urinary level	○	←—————>																

\* conducted at more than 100 mg doses  
 \*\*conducted when some doses were administered

後、各用量の朝食後投与を行った。

4) Study 4

1群6名の被験者に、1週間の休薬期間を設けて、75, 150, 200 mg の順にそれぞれ食後単回投与を行った。

5) Study 5

反復投与試験は3回行い、1回投与量をそれぞれ150, 200, 300 mg とし、150, 200 mg の場合は1日3回(投与間隔6, 6, 12時間)、300 mg は1日2回(投与間隔12時間)の食後投与を8日間行った。なお、各投与量での被験者数はそれぞれ5, 8, 6名であった。但し200 mg 投与では1群4名とするplacebo controlのcross-over designに従って行った。

4. 血漿中および尿中薬物濃度の測定

血漿中および尿中S-1006の濃度測定は*Escherichia coli* 7437を検定菌とするbioassay法<sup>6)</sup>およびHPLC法<sup>7)</sup>にて行った。検出限界はbioassay法では血漿で0.01 μg/ml、尿で0.1 μg/ml、HPLC法では血漿で0.02 μg/ml、尿で1.0 μg/mlであった。定量範囲はbioassay法では血漿で0.01~0.63 μg/ml、尿

で0.01~0.63 μg/ml、HPLC法では血漿で0.05~2 μg/ml、尿で5~200 μg/mlであった。また、両測定法による測定結果はFig. 1に示すごとく、よく一致していた。

5. 速度論的解析

血漿中濃度に関しては、吸収のラグタイムを有する一次吸収過程のone-compartment modelを用いて解析を行った。消失半減期T1/2は消失速度定数k<sub>e1</sub>よりT1/2 = ln 2 / k<sub>e1</sub>として求めた。

最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)、最高血漿中濃度を示した時間(T<sub>max</sub>)については実測値より求め、血漿中濃度曲線下面積(AUC)は台形法により算出した。また、腎クリアランス(CL<sub>r</sub>)はある一定時間の尿中回収量をその期間のAUCで除して求めた。例えば0~10時間尿中回収量をAUC<sub>0-10</sub>で除した。各速度論的パラメータの有意差検定は、有意水準5%のもとに、ペアードt-検定にて行った。

6. 代謝物

反復投与時の血液および尿サンプルを用いて、HPLC<sup>7)</sup>およびthin-layer chromatography(TLC)バイオオートグラフィーにて代謝物の検索を行った。

Table 5. Time schedule for multiple doses of S-1108 (150 mg × 3 times, 8 days)

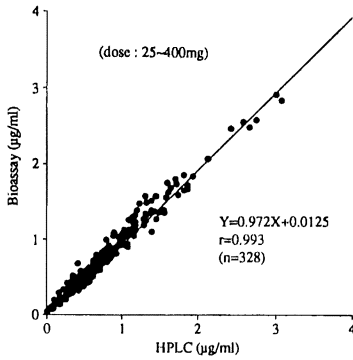
Day	Before	During administration																After administration														
		1 and 8				4 and 6				2, 3, 5 and 7								1	3	7	14	21										
Time		0	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	10	12	14	0	2	4	6	8	12	14	0	2	6	8	12	14					
Drug administration		8:00	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	8:00	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	8:00	↑	↑	↑	↑	↑					
Clinical symptom	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Physical test	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hematological test	○																															
Blood chemistry	○																															
Urinalysis	○																															
Coagulation test	○																															
Platelet aggregation	○																															
Bleeding time	○																															
Serum level	○	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑						
Urinary level	○	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑						
Fecal level	○																															
Intestinal microflora	○																															
Oral microflora***	○																															
Metabolites																																
Serum protein binding																																

\* urine collected until the dose the next morning

\*\* urine collected until the next morning

\*\*\*this test was conducted in multiple administration study of 200 mg × 3 times/day

## 1) Plasma concentration



## 2) Urinary concentration

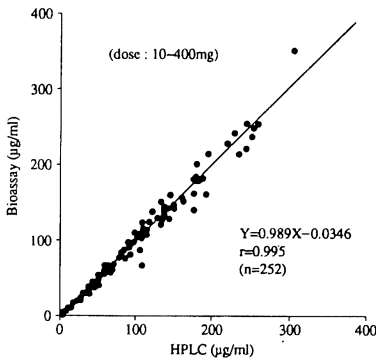


Fig. 1. Correlations between bioassay and HPLC.

## 7. 血清蛋白結合率

300 mg 反復投与試験での初回および最終投与時の投与後2および6 hrに採取した血清を37°C, 10分間 incubate した後, アミコン社製限外濾過装置MPS-3を用いて37°C 10分間遠心し, 限外濾液を得, 血清と共に濃度測定まで-20°Cに凍結保存した。血清および限外濾液濃度より蛋白結合率を求めた。

## II. 結 果

## 1. 安全性および忍容性

## 1) 自覚症状, 理学的検査

150 mg 反復投与2日目に1例, 軟便が認められたが, 無処置のまま翌日には正常便に復していた。また, 300 mg 反復投与終了日に下痢が1例に認められ, 止痢剤の投与で3日後には正常便に復した。この症状以外, 今回のStudy 1~5を通してS-1108によると考えられる異常所見は認められなかった。

## 2) 臨床検査値

単回投与試験においては, 極く軽度の変動が認められただけであった。150 mg 反復投与試験における臨床検査値の推移をFig. 2に示したが, GPTの軽度上昇が1例認められた以外, 反復投与においてもS-1108によると考えられる異常変動は認められなかった。

## 3) 腸内細菌叢の変動

反復投与時の腸内細菌叢の変動を各被験者で測定したが, Fig. 3には300 mg 投与時のβ-ラクタマーゼ非活性者およびβ-ラクタマーゼ活性者各1例の結果を示す。好気性菌ではEnterobacteriaceae, *Streptococcus* spp. の減少が認められた。一方嫌気性菌においては, β-ラクタマーゼ活性者と非活性者として著しく異なる推移を示し, β-ラクタマーゼ非活性者においてBacteroidaceaeを初めとする各種嫌気性菌の減少, 総菌数の減少がみられた。しかし, 投与終了後6~7日目には好気性菌, 嫌気性菌ともに投与前の状態に復していた。

## 4) 口腔内細菌叢の変動

200 mg 反復投与時の咽頭ぬぐい液(扁桃スワブ)の平均生菌数の変動を, 口腔内細菌叢の変動としてFig. 4に示す。placebo 投与群でも口腔内細菌叢の変動がみられたものの, S-1108 投与群(n=8)とplacebo 投与群(n=8)との間に総菌数の差は認められず, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *Corynebacterium* spp. の各菌種においても著明な差は認められなかった。

## 2. 体内動態

前述したごとく, 活性体S-1006の血漿中, 尿中濃度の測定値はHPLC法, bioassay法でよく一致していたので, ここではbioassay値についての結果について述べる。

## 1) 単回投与

空腹時S-1108 50, 100, 150, 200 mgを単回投与した時のS-1006の平均血漿中濃度推移および速度論的パラメータをFig. 5, Table 6に示す。血漿中濃度は用量依存的に高値を示した。また, Cmaxの平均値はそれぞれ0.58, 0.79, 1.55, 1.49 µg/ml, Tmaxの平均値は1.1, 1.4, 1.6, 1.7時間であった。AUCの平均値は1.37, 2.27, 4.34, 4.36 µg·hr/mlであった。Cmax, AUCは50 mgと150 mg間および100 mgと200 mg間ではそれぞれほぼ投与量に比例していたが, 50~200 mg間では必ずしも投与量に比例していなかった。一方, 消失半減期の平均値は

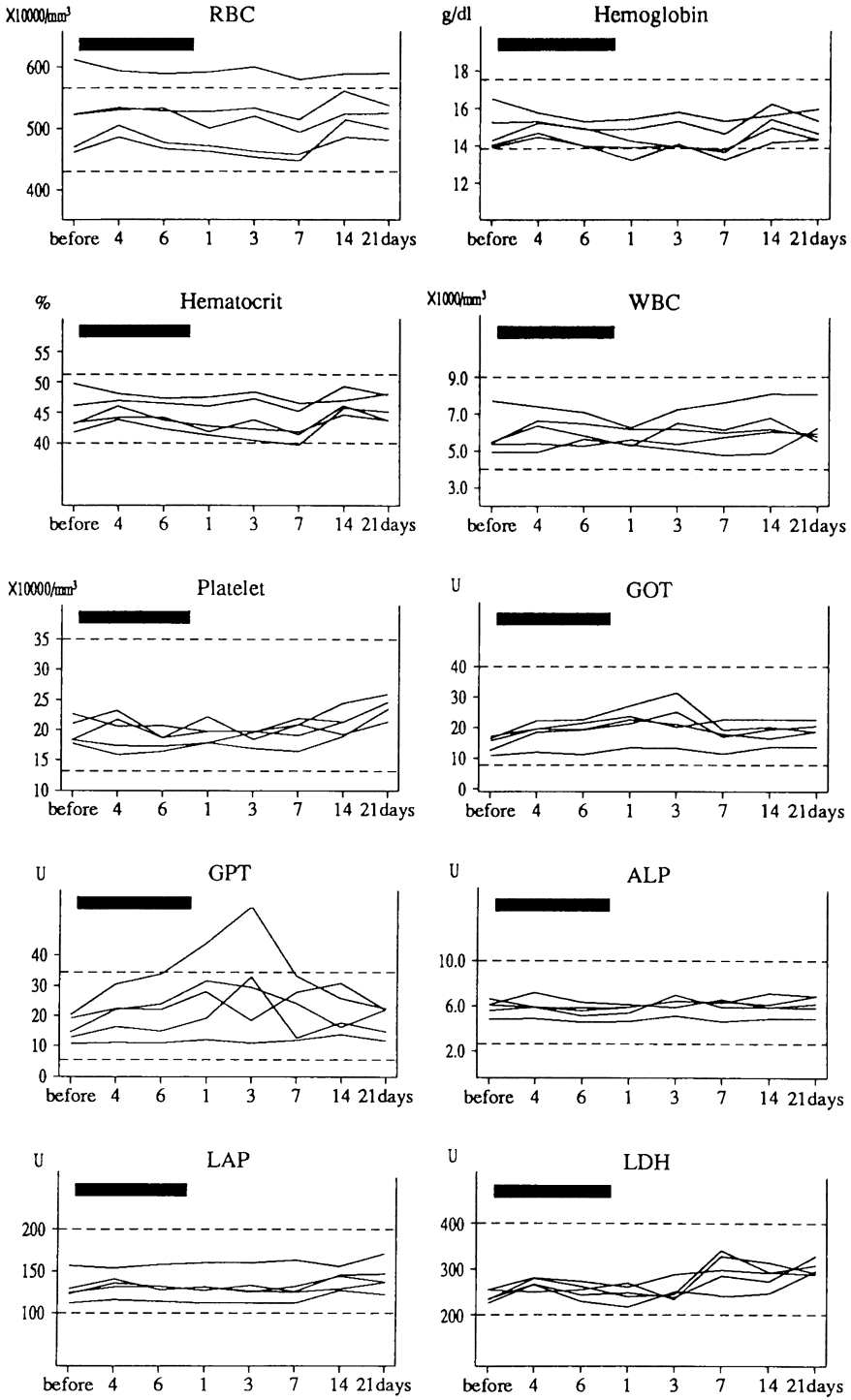


Fig.2-1. Laboratory findings [150mg × 3 times, 8 days].

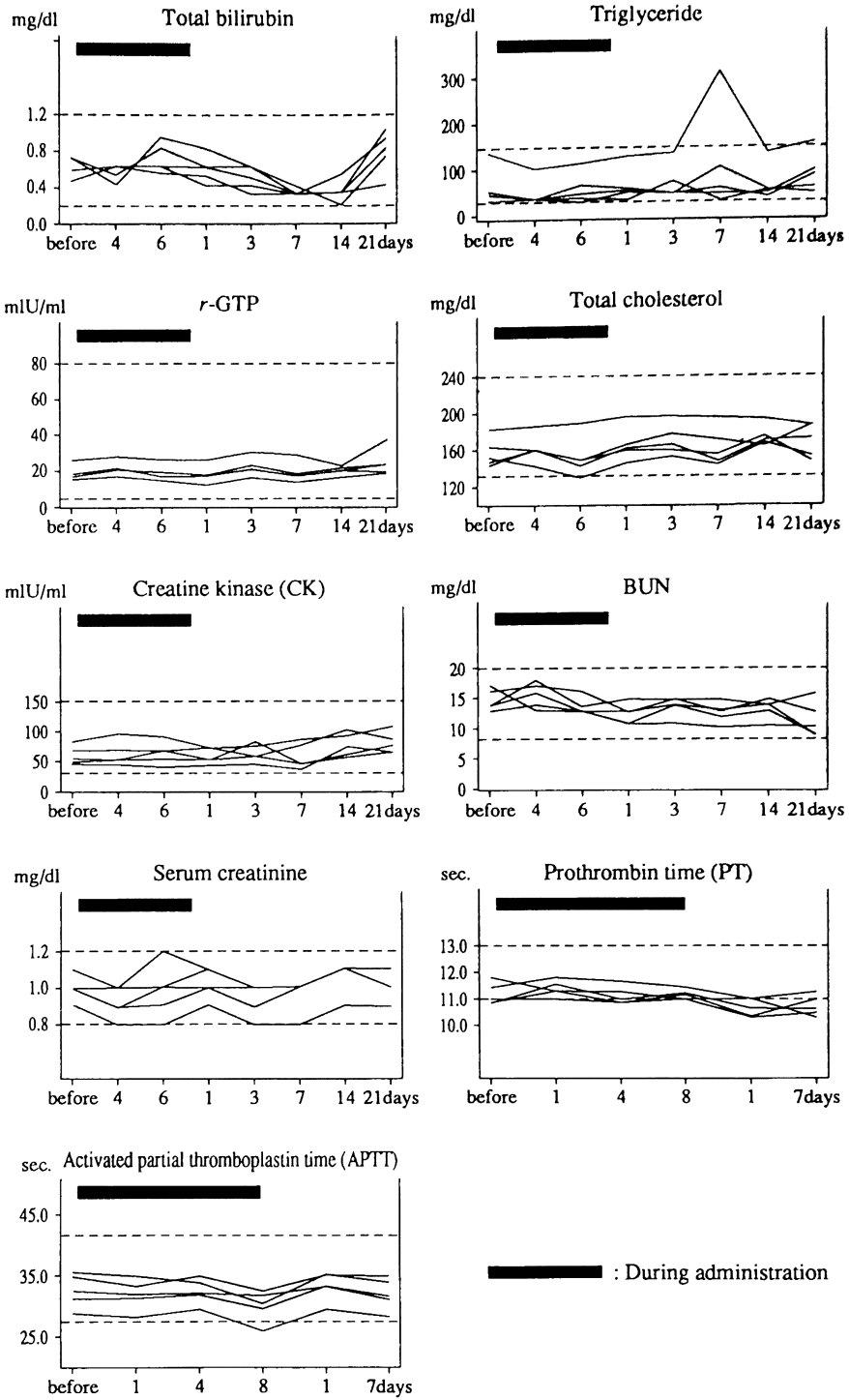
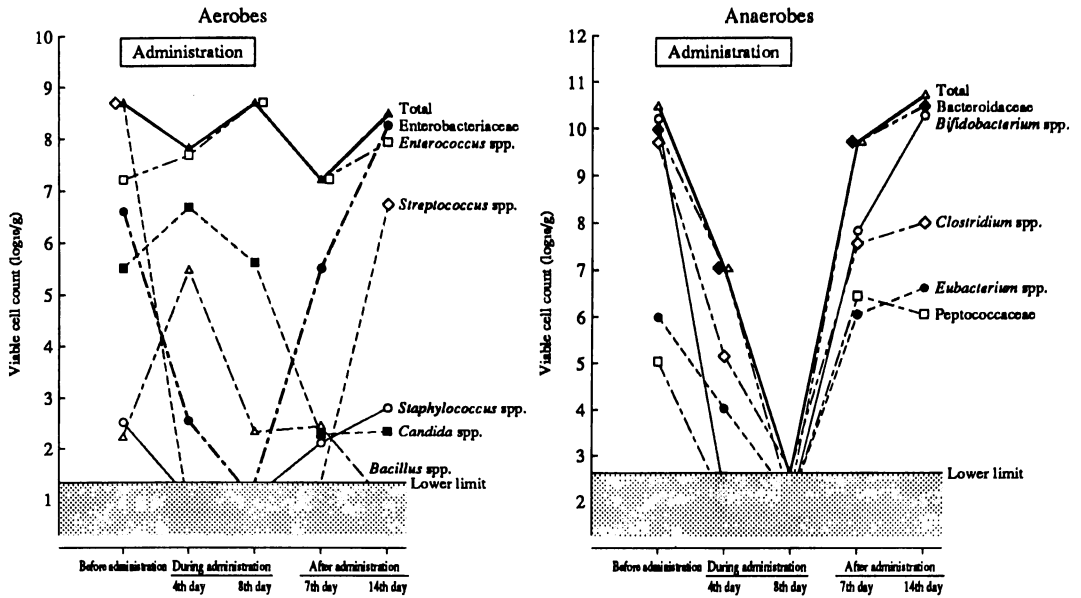


Fig.2-2. Laboratory findings [150mg × 3 times, 8 days].



1)  $\beta$ -Lactamase negative volunteer (No. 2)



2)  $\beta$ -Lactamase positive volunteer (No. 5)

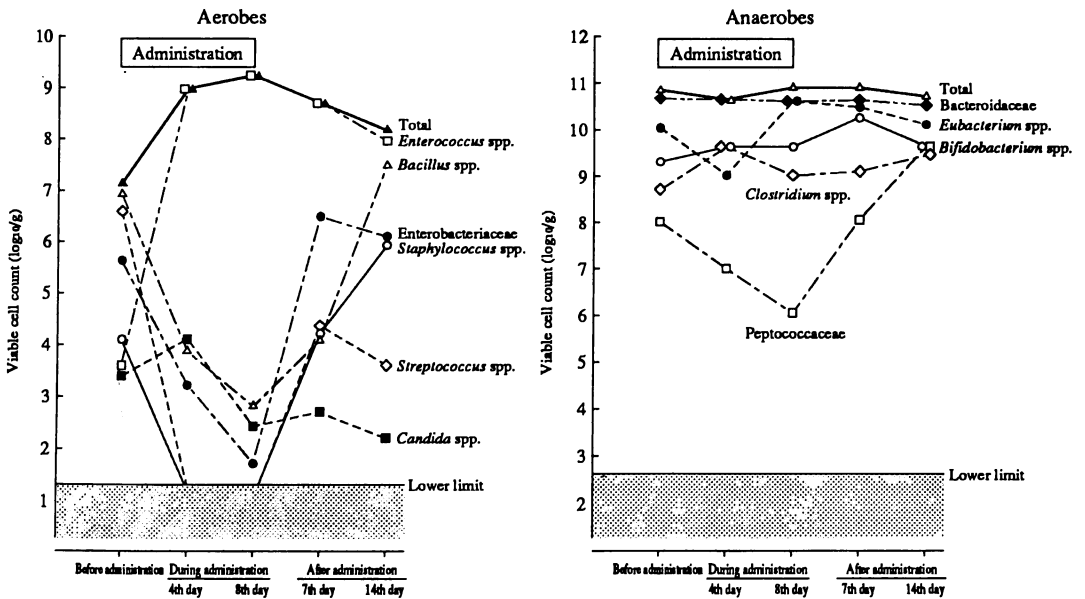


Fig.3. Changes in the intestinal microflora of healthy volunteers after oral administration of S-1108 (300 mg  $\times$  2 times, 8 days).

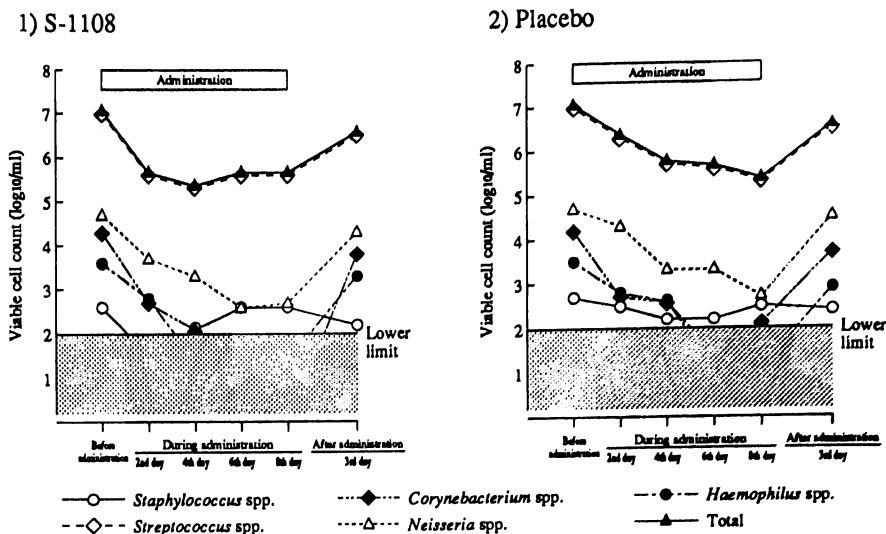


Fig. 4. Changes in the oral microflora of healthy volunteers after oral administration of S-1108 (200 mg  $\times$  3 times, 8 days).

1.17, 1.03, 0.99, 1.10 hr といずれの投与量においても一致していた。

尿中濃度, 尿中回収率を Fig. 6 に示すが, 尿中濃度は 0~2, 2~4 時間尿が高く, 投与量に依存して高くなっていた。また, 平均尿中回収率はそれぞれ 28.1, 23.3, 26.5, 22.4% であり, 100, 200 mg 投与時に比べ 50, 150 mg 投与でやや高い回収率であった。

腎クリアランスは, 169, 167, 157, 171 ml/min とほぼ一致していた。

100 および 150 mg 食後投与した時の平均血漿中濃度推移を, 空腹時投与時の結果と合わせて Fig. 7 に, 各パラメータを Table 7 に示す。食後投与により  $T_{max}$  が約 1 時間遅れていた。また, 100 mg 投与では  $C_{max}$ , AUC が, 150 mg では AUC が食後投与で有意に増大していた。

Fig. 8 に尿中濃度, 尿中回収率を示すが, 尿中回収率は食後投与で有意に高く, 血漿中濃度, 尿中回収率ともに食後投与により吸収率が增大する傾向を示していた。しかしながら,  $T_{1/2}$ , 腎クリアランスは食事による影響を受けなかった。

食後, S-1108 75, 150, 200 mg を同一被験者に投

与した時の結果を Fig. 9, 各パラメータを Table 8 に示す。平均血漿中濃度を空腹時投与に比べると  $T_{max}$  は遅れて約 2 時間になるが,  $C_{max}$  は高くなる傾向が認められた。各パラメータでは  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$  が投与量に依存せず一定であり,  $C_{max}$ , AUC は投与量にほぼ比例しており, 食後単回投与においては血漿中濃度に関しては線形性が認められた。Fig. 10 に尿中濃度, 尿中回収率を示すが, 尿中濃度は 2~3 時間尿で最も高く, 血漿中濃度の  $T_{max}$  とよく対応していた。尿中回収率は, 42.2, 40.2, 40.0% と空腹時投与より高く, またよく一致し, さらに腎クリアランスも 176, 173, 170 ml/min と一致し, 尿中排泄のデータもまた, 体内動態の線形性を示唆していた。

## 2) 反復投与

200 mg 反復投与時の体内動態については, ピパロイルオキシメチルエステル基の代謝と合わせてその詳細をすでに報告している<sup>3)</sup>, ここでは省略する。150 mg を 1 日 3 回, 300 mg を 1 日 2 回, 各 8 日間投与した時の平均血漿中濃度及び初回投与時のデータから求めたシミュレーションカーブを Fig. 11 に示す。150 mg 10 投目の血漿中濃度実測値がシミュレ

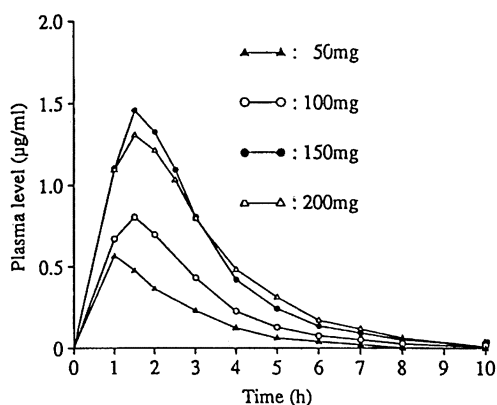


Fig. 5. Mean plasma levels of S-1006 in healthy volunteers after a single oral dose of S-1108, 50, 100, 150 and 200 mg under fasting conditions (n = 6).

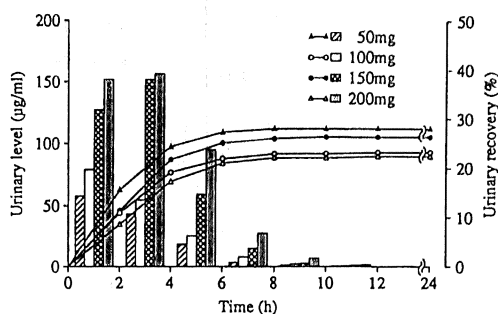


Fig. 6. Mean urinary levels and urinary recoveries of S-1006 in healthy volunteers after a single oral dose of S-1108, 50, 100, 150 and 200 mg under fasting conditions (n = 6).

Table 6. Mean pharmacokinetic parameters of S-1006 in healthy volunteers after a single oral dose of S-1108 under fasting conditions (n = 6)

Dose (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC <sub>0-10</sub> (µg·hr/ml)	CLr (ml/min)	U.R. (%)
50	0.58 ± 0.13	1.1 ± 0.2	1.17 ± 0.18	1.37 ± 0.31	169 ± 20	28.1 ± 5.1
100	0.79 ± 0.16	1.4 ± 0.2	1.03 ± 0.15	2.27 ± 0.35	167 ± 23	23.3 ± 5.9
150	1.55 ± 0.23	1.6 ± 0.4	0.99 ± 0.20	4.34 ± 0.70	157 ± 39	26.5 ± 2.5
200	1.49 ± 0.38	1.7 ± 0.7	1.10 ± 0.34	4.36 ± 0.53	171 ± 16	22.4 ± 2.8

CLr : renal clearance

U.R. : urinary recovery

ション値よりやや高い傾向を示したが、他の実測値はシミュレーション値よりやや低い値を示した。Table 9 に各パラメータを示すが、反復投与によって Cmax は有意ではないがやや低くなり、AUC は有意に低値を示すことより、蓄積性は認められなかった。また、消失半減期、腎クリアランスには有意差は認められなかった。Fig.12 に各投与期間毎およびトータルの尿中回収率を示すが、若干の変動はあるものの、30%前後と一定の回収率が得られ、全体の回収率としては共に約 30%であった。

### 3. 代謝物

HPLC 法にて血液、尿中の代謝物を検索したが、未変化体の S-1108 は全く検出されず、ほとんどは抗菌活性体である S-1006 であり、S-1006 の trans 体

に相当するピークが一部の試料で極く微量検出されただけであった。

TLC-バイオオートグラフィーの結果を Fig.13 に示すが、血漿、尿中ともに S-1006 のみが検出され、他の活性代謝物の存在は確認されなかった。

### 4. 蛋白結合率

S-1006 の血清蛋白結合率の結果を Fig.14 に示す。血清中濃度 1.01~4.12 µg/ml の範囲で初回投与、反復投与にかかわらず結合率はほぼ一定であり、その平均値は 45.5%であった。

## III. 考 察

S-1006 はグラム陽性、陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有する新規セファロsporin系抗生物

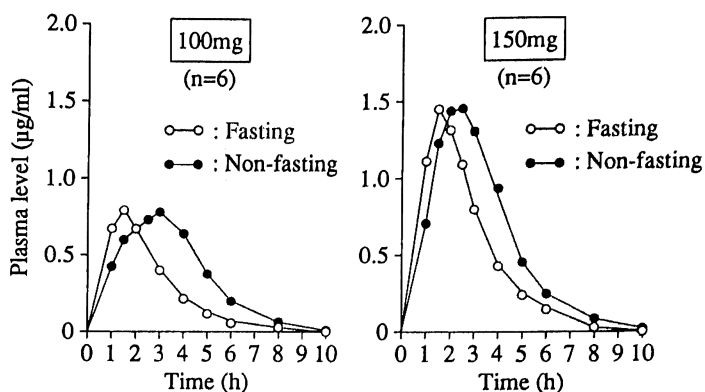


Fig. 7. Mean plasma levels of S-1006 in healthy volunteers after a single oral dose of S-1108, 100 and 150 mg under fasting and non-fasting conditions.

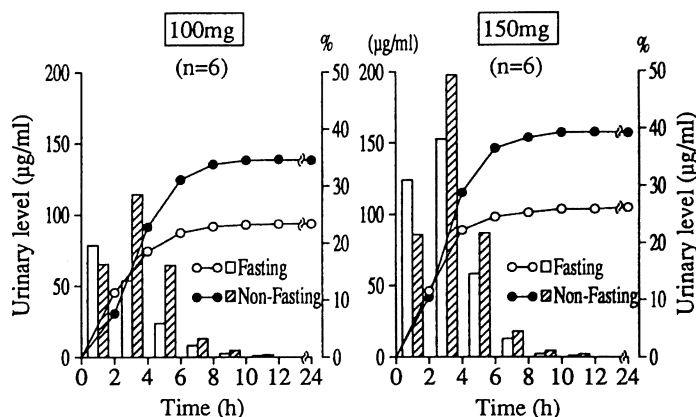


Fig. 8. Mean urinary levels and urinary recoveries of S-1006 in healthy volunteers after a single oral dose of S-1108, 100 and 150 mg under fasting and non-fasting conditions.

Table 7 Mean pharmacokinetic parameters of S-1006 in healthy volunteers after a single oral dose of S-1108 under fasting and non-fasting conditions (n=6)

Dose (mg)	Conditions	Cmax (µg/ml)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC <sub>0-10</sub> (µg · hr/ml)	CLr (ml/min)	U.R. (%)
100	Fasting	0.79 ± 0.16	1.4 ± 0.2	1.03 ± 0.15	2.27 ± 0.35	167 ± 23	23.3 ± 5.9
	Non-fasting	1.08 ± 0.27	2.5 ± 1.0	1.10 ± 0.29	3.32 ± 0.44	171 ± 15	34.6 ± 5.5
150	Fasting	1.55 ± 0.23	1.6 ± 0.4	0.99 ± 0.20	4.34 ± 0.70	157 ± 39	26.5 ± 2.5
	Non-fasting	1.56 ± 0.12	2.3 ± 0.5	1.21 ± 0.15	5.36 ± 0.46	183 ± 21	39.3 ± 3.3

CLr : renal clearance

U.R. : urinary recovery

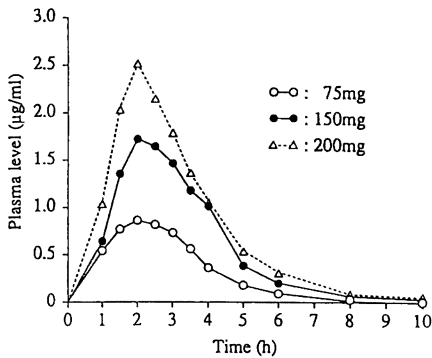


Fig. 9. Mean plasma levels of S-1006 in healthy volunteers after a single oral dose of S-1108, 75, 150 and 200 mg under non-fasting conditions (n = 6).

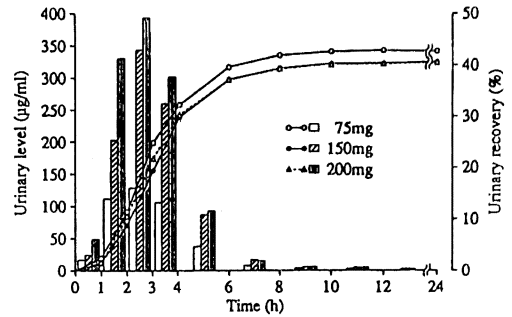


Fig.10. Mean urinary levels and urinary recoveries of S-1006 in healthy volunteers after a single oral dose of S-1108, 75, 150 and 200 mg under non-fasting conditions (n = 6).

Table 8. Mean pharmacokinetic parameters of S-1006 in healthy volunteers after a single oral dose of S-1108 under non-fasting conditions (n = 6)

Dose (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC <sub>0-10</sub> (µg·hr/ml)	CLr (ml/min)	U.R. (%)
75	1.04 ± 0.21	2.1 ± 0.9	0.88 ± 0.10	3.00 ± 0.38	176 ± 8	42.2 ± 4.3
150	1.82 ± 0.10	2.2 ± 0.5	1.09 ± 0.21	5.79 ± 0.66	173 ± 11	40.2 ± 3.2
200	2.62 ± 0.35	2.0 ± 0.3	1.04 ± 0.18	7.81 ± 0.85	170 ± 11	40.0 ± 3.8

CLr : renal clearance

U.R. : urinary recovery

質である<sup>1)</sup>。S-1108 は S-1006 の経口吸収性を高めるために S-1006 をピバロイルオキシメチルエステル化したプロドラッグであり、腸管からの吸収の際にエステラーゼにより加水分解され、S-1006 として体内に吸収される。

各種動物における体内動態においてもその吸収性の改善が認められ<sup>8)</sup>、また各種感染動物モデルを用いた試験においても、優れた治療効果が得られている<sup>9)</sup>。さらに、安全性、各種毒性試験においても本剤特有の異常は認められず、臨床での有用性が期待された。

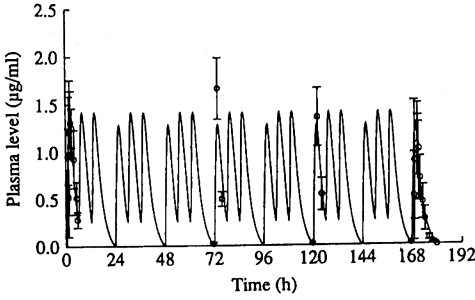
今回はヒトにおける安全性、忍容性および体内動態を検討することを目的に臨床第 I 相試験を行った。試験としてはまず、初期忍容性試験を 10~400 mg の単回投与で行い、次いで空腹時投与での用量相関性を 50, 100, 150, 200 mg の用量で検討し、食事の影響を 100, 150 mg の単回投与で検討し、さらに食後投

与時の用量相関性を 75, 150, 200 mg 単回投与で、最後に 150, 200, 300 mg の反復投与を行った。

安全性に関しては、初期忍容性試験でいずれの試験項目にも異常値が認められず、以降のステップへ進んだ。反復投与時に途中軟便が 1 例、GPT の軽度上昇が 1 例認められたが、いずれも投与継続により正常に復しており、また、反復投与終了時に下痢が 1 例認められたが止痢剤の服用で正常に復した。これら以外には単回投与、反復投与試験を通じて自覚症状、臨床検査値、さらに止血、凝固系にも特に S-1108 によると考えられる異常変動は認められず、本剤の忍容性が確認された。

体内動態に関しては、空腹時投与での消失半減期はいずれもほぼ 1 時間と一致していたが、Cmax、AUC は 50, 150 mg 間、100, 200 mg 間では投与量に比例していたが、50, 150mg 投与時の血漿中濃度、尿中

(1) 150mg×3/day, 8days (n=5)



(2) 300mg×2/day, 8days (n=6)

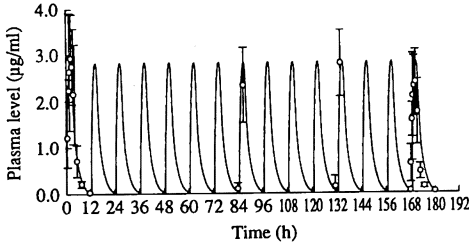
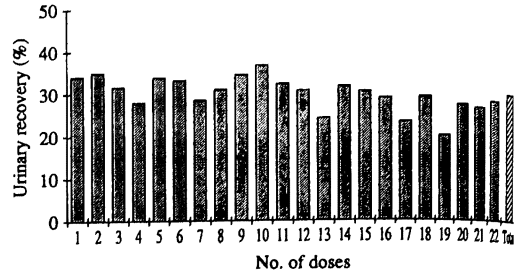


Fig.11. Simulation curves of plasma levels and observed values of S-1006 in healthy volunteers after multiple oral doses of S-1108.

(1) 150mg×3/day, 8days (n=5)



(2) 300mg×2/day, 8days (n=6)

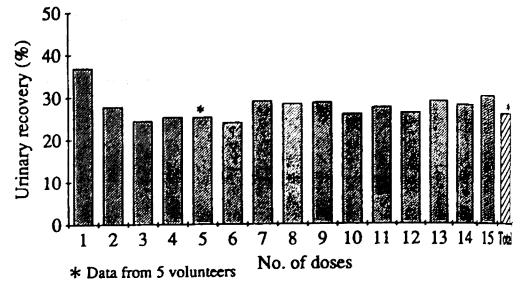


Fig.12. Urinary recoveries of S-1006 during individual each dose intervals in healthy volunteers after multiple oral doses of S-1108.

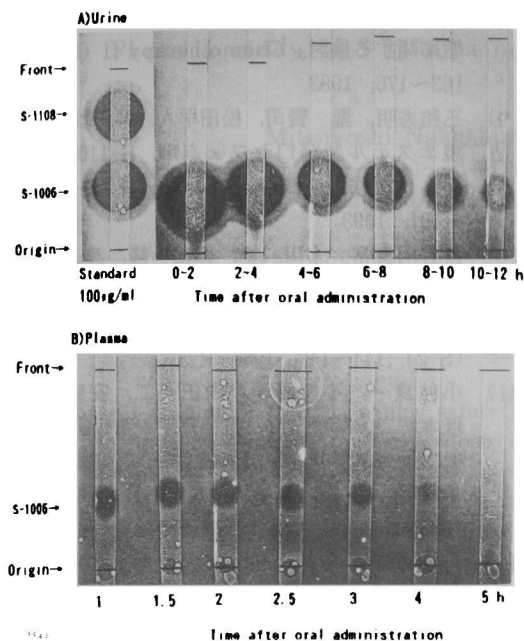
Table 9. Mean pharmacokinetic parameters of S-1006 in healthy volunteers after multiple oral dose of S-1108 under non-fasting conditions (150 mg×3 : n= 5, 300 mg×2 : n= 6 )

Dose (mg)	No. of Doses	Cmax (µg/ml)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC (µg · hr/ml)	CLr (ml/min)
150×3	1st	1.43±0.32	2.5±0.5	1.18±0.24	4.62±0.99	191±33
	22nd	1.27±0.38	2.8±1.4	1.20±0.35	3.85±0.95	167±40
300×2	1st	3.46±1.11	2.8±1.0	1.15±0.35	12.13±2.69	155±23
	15th	2.72±0.80	2.4±0.7	1.06±0.43	9.39±1.64	162±13

CLr : renal clearance

の回収率が相対的に高く、50、150 mg 投与時の吸収が若干高くなっていたものと思われる。これは各投与量ごとに被験者が異なっている事によるバラツキが一因になっていたものと思われる。事実、同一被験者で行われた食後単回投与の試験においては、消失半減期、尿中回収率は投与量に依存せず一定の値を示し、Cmax、AUC は投与量にはほぼ比例しており、本剤の

体内動態の線形性が認められた。同一被験者で食事摂取の有無による体内動態への影響を検討したところ、食事摂取により吸収が若干遅れるものの、Cmax は殆ど影響を受けず、一方 AUC、尿中回収率は有意に上昇しており、食事摂取の影響としては吸収が若干遅れるものの吸収率が有意に増加することが示された。従って、前述したごとく食後投与における体内動態の



Detection : Thin layer chromatography-bioautogram

Dose : 200 mg

Absorbent : Kieselgel 60 F 254 (Merck)

Solvent : n-butanol/ethanol/water  
(4 : 1 : 5)

Test organism : *E. coli* 7437

Assay plate : Trypto soy agar containing 10  
 $\mu$ /ml of esterase

Fig.13. Detection of S-1006 in plasma and urine after oral administration of S-1108 (200 mg).

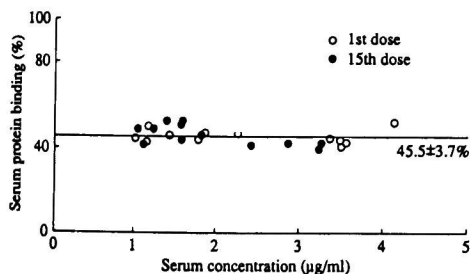


Fig.14. Serum protein binding of S-1006 after multiple oral dose of S-1108 (300 mg  $\times$  2 times, 8 days).

線形性、吸収率の増加を考慮すると、本剤の投与方法としては食後投与が望ましいと思われる。なお、本剤と同じプロドラッグ型経口セフェム剤である cefteram pivoxil<sup>10)</sup>、cefepodoxime proxetil<sup>11)</sup>、cefetamet pivoxil<sup>12)</sup>、cefditoren pivoxil<sup>13)</sup> は食事摂取により本剤と同様、吸収率が增大することが知られている。いずれもエステル化されていることを考えると、消化管内での脱エステル化反応が食事摂取により妨げられ、吸収性のよいエステル体として存在し、さらに消化管内滞留時間の変動等がその要因となっているものと考えられる。反復投与での体内動態では、ピーク値と思われる時点での血漿中濃度は増加する傾向を示さず、また各投与間隔での尿中回収率は30%前後と試験期間を通じて一定値を示すことから、蓄積性は無いものと考えられる。また、初回投与時のデータからのシミュレーション値に比べ実測値はやや低いが、半減期、腎クリアランス、Cmax の各体内動態パラメータにも大きな差が認められないことより、反復投与時の体内動態には大きな変化はないものと思われる。

代謝物は、血液、尿中ともに抗菌活性を有する S-1006 以外には S-1006 の trans 体が極く微量検出され、未変化の S-1108、他の抗菌活性代謝物の存在は認められなかった。また、S-1006 の蛋白結合率は臨床で得られる濃度範囲では約45%と一定であった。

以上の結果より、本剤の臨床第 I 相試験においては、安全性に関して特に問題となる点は認められず、体内動態の面からも線形性が認められ、本剤は臨床への応用が十分期待される薬剤と考えられる。

## 文 献

- 1) 小松良英, 永田 弘, 元川清司, 亀田康雄, 野村和秀, 東山伊佐夫, 土肥正善, 吉田 正 : 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 41 (S-1) : 77~93, 1993
- 2) Totsuka K, Shimizu K, Konishi M, Yamamoto S : Metabolism of S-1108, a new oral cephem antibiotic, and metabolic profiles of its metabolites in humans. *Antimicrob Agent Chemother* 36 : 757~761, 1992
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Oguma T, Yoshida T, Mizojiri K, Matsuno S,

- Yamamoto S: Phase I studies of S-1108: Safety and Pharmacokinetics in a multiple-administration study with special emphasis on the influence on carnitine body stores. *Antimicrob Agent Chemother* 36: 762~768, 1992
- 4) 中島光好, 片桐 謙, 尾熊隆嘉: 塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 40 (2) 210~224, 1992
- 5) 出口浩一: 抗菌性物質の予防投与の意義 - 扁桃・口腔細菌叢について。歯科薬物療法: 57~64, 1989
- 6) 中野雅夫, 木村靖雄, 渡辺芳浩, 吉田 正: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の微生物学的定量法による体液内濃度測定法の検討。Chemotherapy 41 (S-1): 144~153, 1993
- 7) 小西雅治, 吾郷友行, 西村理恵子: 高速液体クロマトグラフィーによる S-1006 および関連化合物のヒト血漿中および尿中濃度測定法。Chemotherapy 41 (S-1): 154~162, 1993
- 8) 木村靖雄, 中野雅夫, 中清水弘, 中本省三, 渡辺芳浩, 大坪 龍, 松原尚志, 佐藤誠二, 奈良 博, 吉田 正: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の実験動物における体内動態に関する検討。Chemotherapy 41 (S-1): 163~176, 1993
- 9) 三和秀明, 堀 賢司, 松田早人, 井澤政明: 新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 の *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 41 (S-1): 94~101, 1993
- 10) 長谷川真常, 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 野口雅志, 貞木 浩: T-2588 の吸収に及ぼす食事の影響。Chemotherapy 34 (S-2): 144~149, 1986
- 11) 小林真一, 小口勝司, 内田英二, 安原 一, 坂本浩二, 関根 実, 笹原邦宏: 新しい経口用セファロsporin系抗生剤 CS-807 の臨床第一相試験。Chemotherapy 36 (S-1): 200~213, 1988
- 12) 村山雅庸, 中島光好, 植松俊彦, 水野淳宏, 鈴木孝幸, 嶋田寿男, 辻井 敦: Cefetamet pivoxil の臨床第一相試験 (第 1 報)。Chemotherapy 38 (S-1): 62~69, 1990
- 13) 島田 馨, 松元 隆, 小宮 泉, 新開祥彦: 新規経口セフェム剤, ME 1207 の臨床第一相試験。Chemotherapy 40 (S-2): 105~119, 1992



Phase I study of S-1108, a new ester-type oral cephem antibiotic

Mitsuyoshi Nakashima and Toshihiko Uematsu

Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine  
3600, Handa-cho, Hamamatsu, Shizuoka 431-31, Japan

Takayoshi Oguma, Tadashi Yoshida, Yasuo Kimura,  
Masaharu Konishi, Satoshi Matsuno and Sadao Yamamoto  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

Phase I studies of S-1108, a new ester-type oral cephem antibiotic, were conducted on 61 healthy male volunteers. In single-dose studies, S-1108 was administered under fasting and non-fasting conditions in various amounts. In multiple-dose studies, 150 mg of S-1108 was administered three times daily for 8 days. Plasma concentrations and urinary recoveries of the active form S-1006 were determined in these studies. The results for tolerance, safety and pharmacokinetic profile of S-1108 in these studies are summarized below.

1. S-1108 was well tolerated and this drug was found to be safe in these studies.
2. Elimination half-lives and urinary recoveries of S-1006 were shown to be almost constant regardless of dose administered in the single-dose studies. The  $C_{max}$  and AUC of S-1006 were proportional to the dose, suggesting linearity of the pharmacokinetics of S-1108.
3. AUC and urinary recovery increased significantly when S-1108 was given after a meal, suggesting that absorption of S-1006 under non-fasting conditions is greater than under fasting conditions.
4. No abnormal accumulation or changes in the pharmacokinetic parameters of S-1108 were found in the multiple-dose study.
5. After administration of S-1108, S-1006 and trace amounts of trans-S-1006 were found in the blood and urine. No unchanged S-1108 or other active metabolites were found.