

S-1108の基礎的, 臨床的研究

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学*

富澤磨須美

札幌社会保険総合病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院第一内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

S-1108は新しいエステル型経口セフェム剤で, 投与後エステラーゼにより加水分解され, 抗菌活性を有するS-1006になる。S-1108について検討し以下の成績を得た。

1. 抗菌力: 臨床分離株180株について, S-1006の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い, 10^6 CFU/ml接種でMICを測定した。対照薬 cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceftaram (CFTM), cefpodoxime (CPDX) と比較した。

Staphylococcus aureus に対して $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり, 他の4剤より優れた成績であった。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* に対してはCFIX, CFTM, CPDX とほぼ同等で, CCLより数管優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては検討薬剤中最も強いものの, 十分な抗菌力ではなかった。

2. 体内動態: 健康成人男子6名に食直後または食後30分にS-1108 200 mg 1回経口投与し, その体内動態をみた。薬動学的パラメーターは, C_{max} 食直後 $2.39 \mu\text{g/ml}$, 食後30分 $2.44 \mu\text{g/ml}$ であった。 T_{max} はそれぞれ2.83, 3.17時間, $T_{1/2}$ は1.06, 0.96時間, AUCは8.22, $7.66 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。尿中回収率は投与後10時間まででそれぞれ42.6, 42.8%であり, 食直後投与と食後30分投与の血中濃度および尿中回収率は同程度で, 有意差は見られなかった。

3. 臨床成績: 咽頭炎3例, 急性扁桃炎2例, 急性気管支炎4例, 慢性気管支炎20例, 陳旧性肺結核の二次感染1例および細菌性肺炎1例の呼吸器感染症31例に対し, S-1108を1回75 mg~200 mgで1日3回毎食後に4~15日間投与し, 臨床的検討を行った。著効1例, 有効28例, やや有効2例であった。細菌学的には *Staphylococcus aureus* 2株, *Streptococcus pneumoniae* 2株, *Haemophilus influenzae* 9株, *Branhamella catarrhalis* 1株など20株すべてが消失した。副作用および臨床検査値異常は全例に認めなかった。

key words: S-1108, 抗菌力, 体内動態, 臨床効果

S-1108: pivaloyloxymethyl(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-pentenamido]-3-carbamoyloxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0.]oct-2-ene-2-carboxylate, hydrochloride hydrate は新しいセファロsporin

系経口抗生物質で, 塩野義製薬株式会社研究所で開発された。本剤はエステル型のプロドラッグで, 服用後小腸上部から吸収され, 腸管壁の非特異的エステラーゼにより加水分解されて活性型のS-1006:(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-pen-

*〒060 札幌市北区北12条西5丁目

tenamido]-3-carbamoyloxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0.]oct-2-one-2-carboxylic acid)として体内に分布する。S-1006の抗菌力はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲なスペクトルを有し、 β -lactamase に対して安定で、殺菌的に作用する¹⁾。体内動態について我々の成績²⁾は健康成人男子6名に本剤200 mgを投与し、吸入および排泄を見た。空腹時投与、食直後投与、セルレチド併用時投与およびラニチジン併用時投与の4群で比較し、食直後投与が血中濃度および尿中回収率で最高値を示し、他の群との間に有意差が認められた。

今回、S-1006の抗菌力、S-1108の体内動態および内科領域感染症に対する臨床効果について検討を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部にて臨床材料より分離された *Staphylococcus aureus* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Proteus mirabilis* 18株, *Morganella morganii* 27株, *Serratia marcescens* 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 27株の7菌種, 180株について日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量 10^8 CFU/ml でS-1006のMICを測定した。菌接種はマイクロプランター MIT-Pを用い、比較薬剤として cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM), cefpodoxime (CPDX)を用いた。

2. 体内動態

健康成人男子6名、年齢は19~22歳(平均20.8歳)、身長は160~180 cm(平均172 cm)、体重は55~70 kg(平均64.2 kg)を2群に分け、和朝食(約500 Kcal)摂取直後と摂取30分後にS-1108 200 mgを水100 mlで内服させる cross-over 法により行った。

採血は前、0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10時間に行い、採尿は0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10時間に行った。薬剤濃度の測定は、*E. coli* 7437株を検定菌とする薄層平板ディスク法で行い、血中濃度は血漿を用い、標準曲線はプール血漿で作成した。尿中濃度はpH 6.5 phosphate bufferで希釈し、標準曲線作成にもこれを用いた。データの解析はone-compartment open modelを用い、群間比較にはpaired-T testにより検定を行った。なお、S-1108投与前および10時間後に臨床検査(赤血球

数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、GOT、GPT、Al-p、BUN、血清クレアチニン)を実施した。

3. 臨床的検討

1989年11月より1990年11月までに札幌社会保険総合病院および札幌鉄道病院の内科を受診し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症患者31例を対象として、S-1108の臨床効果について検討を行った。症例は、咽頭炎3例、急性扁桃炎2例、急性気管支炎4例、慢性気管支炎20例、陳旧性肺結核の二次感染1例および細菌性肺炎1例である。性別は男性14例、女性17例で、年齢は42~79歳、平均63.9歳であった。糖尿病、高血圧などの基礎疾患を有する患者が多く、約61%を占めた。1回投与量は75 mg~200 mgで、1日3回毎食後投与で、投与期間は4~15日であった。

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果について行った。細菌学的効果は、病巣より採取した検体から分離した検出菌の消長をもとに、消失(eradicated)、減少(decreased)、菌交代(replaced)、不変(unchanged)の4段階で判定した。呼吸器感染症では、喀痰あるいは咽頭ぬぐい液を検体とし、治療後喀痰の喀出のないものは菌陰性と判断した。臨床効果は、臨床症状の改善度を主体とし、細菌学的検査結果も併せて総合的に著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。

薬剤投与開始後は、臨床経過を注意深く観察し、薬剤によると考えられる副作用の発現の有無を調査した。また、薬剤の投与前後に血液検査、肝機能検査、腎機能検査などを行い、臨床検査値の異常変動の有無について確認を行った。

II. 結 果

1. 抗菌力

S-1006の臨床分離株に対する抗菌力を対照のCCL, CFIX, CFTM, CPDXの4剤と共にTable 1に示した。

S. aureus の range は $0.19 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、 MIC_{50} は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、対照の4剤より優れた抗菌力を示した。

一方グラム陰性菌の MIC_{90} では、*E. coli* $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis* $0.09 \mu\text{g/ml}$ 、*M. morganii* $6.25 \mu\text{g/ml}$ とよい抗菌力でCCL, CFIX, CFTM, CPDXより優るとも劣らない成績であった。*S. marcescens* の MIC_{90} は

Table 1. Antimicrobial activity of S-1006 and other antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (27)	S-1006	0.19~6.25	0.78	1.56
	cefaclor	1.56~>100	6.25	>100
	cefixime	3.13~>100	12.5	>100
	cefteram	1.56~>100	3.13	>100
	cefepodoxime	1.56~>100	3.13	>100
<i>Escherichia coli</i> (27)	S-1006	0.19~1.56	0.39	0.39
	cefaclor	0.78~100	1.56	6.25
	cefixime	0.09~100	0.39	0.78
	cefteram	0.19~100	0.39	1.56
	cefepodoxime	0.19~>100	0.39	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	S-1006	0.09~100	0.39	1.56
	cefaclor	0.39~>100	0.78	50
	cefixime	0.09~>100	0.09	0.39
	cefteram	0.09~>100	0.39	0.78
	cefepodoxime	0.09~>100	0.19	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> (18)	S-1006	0.09	0.09	0.09
	cefaclor	0.78~100	1.56	100
	cefixime	0.09	0.09	0.09
	cefteram	0.09	0.09	0.09
	cefepodoxime	0.09~0.19	0.09	0.19
<i>Morganella morganii</i> (27)	S-1006	0.09~100	0.19	6.25
	cefaclor	12.5~>100	>100	>100
	cefixime	0.19~>100	0.78	50
	cefteram	0.09~>100	0.19	12.5
	cefepodoxime	0.19~>100	1.56	100
<i>Serratia marcescens</i> (27)	S-1006	1.56~>100	6.25	100
	cefaclor	50~>100	>100	>100
	cefixime	0.19~>100	0.39	>100
	cefteram	0.78~>100	6.25	>100
	cefepodoxime	0.39~>100	6.25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	S-1006	12.5~>100	25	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	cefixime	25~>100	>100	>100
	cefteram	50~>100	>100	>100
	cefepodoxime	>100	>100	>100

6.25 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀では100 $\mu\text{g/ml}$ と耐性菌が認められ, CFIX, CFTM, CPDXと同様であった。*P. aeruginosa*は5剤中最も強いものの, 5剤共に抗菌力は弱かった。

2. 体内動態

食直後投与と食後30分投与の血中濃度の結果はTable 2に示した。S-1108 200 mg 単回投与において, 食直後投与と食後30分投与の血中濃度のピーク

は共に3時間でそれぞれ平均値で2.14 $\mu\text{g/ml}$, 2.00 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後漸減し10時間で共に0.04 $\mu\text{g/ml}$ となった。S-1006の尿中排泄の結果はTable 3に示した。尿中回収率は投与後10時間までに食直後投与で42.6%, 食後30分投与で42.8%であった。これらの薬動学的パラメーターをTable 4に示した。薬動学的パラメーターは, C_{max} 食直後2.39 $\mu\text{g/ml}$, 食後30分2.44 $\mu\text{g/ml}$ で, T_{max}はそれ

Table 2. Plasma levels of S-1006 for the 2 administration regimens

Regimens	Volunteer	Concentration of S-1006 ($\mu\text{g/ml}$)									
		Before	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	8 hr	10 hr
Immediately after a meal	1	0.00	0.78	1.00	1.65	1.05	0.50	0.17	0.06	0.03	0.01
	2	0.00	0.08	0.39	1.00	1.78	1.53	1.06	0.32	0.06	0.03
	3	0.00	0.02	0.31	1.75	3.35	2.65	1.25	0.44	0.10	0.04
	4	0.00	0.12	0.78	3.15	2.80	2.45	1.28	0.42	0.16	0.04
	5	0.00	0.06	0.29	0.86	2.15	2.75	2.55	0.66	0.29	0.08
	6	0.00	0.15	0.94	1.48	1.68	1.50	0.68	0.23	0.07	0.02
	Mean \pm SD	0.00	0.20 0.29	0.62 0.33	1.65 0.82	2.14 0.83	1.90 0.88	1.17 0.80	0.36 0.20	0.12 0.09	0.04 0.02
30 minutes after a meal	1	0.00	0.02	0.07	0.58	1.15	2.10	0.58	0.18	0.08	0.02
	2	0.00	0.03	0.14	0.41	2.20	2.15	1.75	0.41	0.15	0.04
	3	0.00	0.25	0.71	1.40	2.25	3.10	1.53	0.49	0.14	0.04
	4	0.00	0.88	2.15	2.80	1.95	1.05	0.53	0.19	0.08	0.03
	5	0.00	0.18	0.72	1.58	2.28	1.85	1.13	0.66	0.15	0.06
	6	0.00	0.02	0.28	1.18	2.15	1.18	0.61	0.19	0.05	0.02
	Mean \pm SD	0.00	0.23 0.33	0.68 0.77	1.33 0.86	2.00 0.43	1.91 0.75	1.02 0.53	0.35 0.20	0.11 0.04	0.04 0.02

ぞれ 2.83, 3.17 時間, $T_{1/2}$ は 1.06, 0.96 時間, AUC は 8.22, 7.66 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。また両群の paired-T test の結果はいずれの項目においても有意差は見られなかった ($P>0.05$)。なお, S-1108 投与前および 10 時間後に行った臨床検査における異常値は全例に認めなかった。

3. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 5 に示した。S-1108 の臨床効果は、咽頭炎 3 例、急性扁桃炎 2 例、急性気管支炎 4 例および陈旧性肺結核の二次感染と細菌性肺炎の各 1 例は全例有効で、慢性気管支炎 20 例は著効 1 例、有効 17 例、やや有効 2 例であった。全体 31 例では著効 1 例、有効 28 例、やや有効 2 例となり、有効率 93.5% であった。細菌学的検査では *S. aureus* 2 株、*Streptococcus pneumoniae* 2 株、*Haemophilus influenzae* 9 株、*Branhamella catarrhalis* 1 株など 20 株が分離され、いずれも消失した。やや有効の 2 例については共に慢性気管支炎で、分離菌として *S. aureus* と常在菌がそれぞれ検出され *S. aureus* は消失した。基礎疾患として前者が慢性副鼻腔炎、胸部大動脈瘤、高血圧症、後者が気管支拡張症を持つ中等症の難治性患者であるため、自他覚所見の改善が少なく、やや有効と判定した。

副作用は全例に認められず、Table 6 に示す通り投与前後における臨床検査の異常変動も認められなかった。

III. 考 察

S-1108 は新しい経口用セフェム剤で、経口投与後腸管壁の非特異的エステラーゼにより加水分解され、体内では活性型の S-1006 となって抗菌力を発揮するプロドラッグである。S-1006 は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌なかでも *S. aureus* に対する抗菌力は、従来の各種経口セフェム剤に比し優れている¹⁾。

7 菌種 180 菌株について S-1006 の抗菌力を対照薬剤 CCL, CFIX, CFTM, CPDX の 4 剤と比較したところ、*S. aureus* では 3 管以上本剤が優れており、グラム陰性菌においては CFIX, CFTM, CPDX とほぼ同等の抗菌力であった。また、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌の割合をみても各菌種共、本剤はその割合が他の 4 剤に比べ明らかに少なく、バランスのとれた抗菌力を持つ薬剤といえる。

S-1108 の体内動態の食事による影響は中島ら³⁾により既に検討され、空腹時投与に比べ食後投与の方が吸収効率が良い成績を得ている。また、S-1108 と同系の経口用セフェム剤は cefuroxime axetil⁴⁾、cefteram pivoxil⁵⁾、cefpodoxime proxetil⁶⁾ などがあり、これらにおいても空腹時投与に比べて食後投与の方が吸収は良好で、血中濃度は高く、尿中排泄率も良いことから、食後投与が奨められている。今回、我々は食後における時間の差、これは胃排泄時間 (gastric emptying time) に影響が考えられるの

Table 3. Urinary excretion of S-1006 for the 2 administration regimens

Regimens	Volunteer	Before	0~2 hr	2~4 hr	4~6 hr	6~8 hr	8~10hr		
Immediately after a meal	1	$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	340.0 24.9	390.0 46.0	59.0 7.5	8.0 1.0	1.8 0.4	
	2	$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	66.0 11.1	240.0 47.7	85.0 21.4	53.0 6.3	8.2 1.3	
	3	$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	76.0 6.6	550.0 57.0	51.0 17.8	45.0 4.4	3.7 1.4	
	4	$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	160.0 13.9	190.0 48.1	75.0 21.2	32.0 5.0	8.8 1.7	
	5	$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	88.0 3.9	122.0 31.3	100.0 29.6	128.0 11.9	10.0 2.1	
	6	$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	134.0 15.8	390.0 49.8	61.0 17.4	30.0 3.6	1.6 0.8	
	Mean	$\mu\text{g/ml}$ $\pm\text{SD}$	0 -	144.0 102.6	313.7 158.1	71.8 18.4	49.3 41.5	5.7 3.8	
		mg $\pm\text{SD}$	0 -	12.7 3.7	46.7 4.2	19.2 3.6	5.4 1.8	1.3 0.3	
		Cumulative %	0	6.3	29.7	39.2	41.9	42.6	
	30 minutes after a meal	1	$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	24.0 3.3	180.0 46.5	59.0 19.7	35.0 3.3	2.0 0.6
		2	$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	9.6 2.2	215.0 38.3	190.0 37.9	76.0 7.1	10.0 1.8
3		$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	120.0 10.7	310.0 44.2	100.0 30.7	65.0 4.6	2.9 1.2	
4		$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	210.0 27.6	285.0 43.4	67.0 14.4	30.0 2.8	12.0 1.3	
5		$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	150.0 11.2	240.0 42.0	57.0 21.6	44.0 6.2	14.0 2.0	
6		$\mu\text{g/ml}$ mg	0 -	90.0 11.5	490.0 51.4	70.0 21.3	11.0 3.6	1.9 1.0	
Mean		$\mu\text{g/ml}$ $\pm\text{SD}$	0 -	100.6 76.2	286.7 110.1	90.5 51.1	43.5 23.8	7.1 5.5	
		mg $\pm\text{SD}$	0 -	11.1 4.5	44.3 2.2	24.3 4.3	4.6 0.9	1.3 0.3	
		Cumulative %	0	5.6	27.7	39.8	42.1	42.8	

Table 4. Pharmacokinetic parameters of S-1006

Regimens	$k_{s,b}$ (hr^{-1})	$k_{e,1}$ (hr^{-1})	V/F (ℓ)	T1/2 (hr)	τ (hr)	Cmax* ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax* (hr)	AUC _{0-10hr} * ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
Immediately after a meal	1.55	0.66	43.5	1.06	1.65	2.39	2.83	8.22
30 minutes after a meal	1.51	0.82	37.5	0.96	1.75	2.44	3.17	7.66

* : observed value

Table 5-1. Summary of 31 infected patients treated with S-1108

Case No.	Age • Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	S-1108 therapy		Organism	Evaluation		Side effects
					Daily dose (mg x times)	Duration (days)		Bacteriological	Clinical	
1	76 • F	62.0	Acute pharyngitis	Ischemic heart disease, Hypertension	75 x 3	8	Normal flora	Unknown	Good	-
2	58 • F	53.0	Acute pharyngitis	Diabetes mellitus	75 x 3	8	Normal flora	Unknown	Good	-
3	42 • M	47.0	Acute pharyngitis	Diabetes mellitus, Hypertension	75 x 3	8	Normal flora	Unknown	Good	-
4	76 • F	58.0	Acute tonsillitis	Diabetes mellitus, Hypertension	75 x 3	8	Normal flora	Unknown	Good	-
5	52 • F	55.0	Acute tonsillitis	Diabetes mellitus	75 x 3	8	Normal flora	Unknown	Good	-
6	57 • F	57.0	Acute bronchitis	Diabetes mellitus, Cholelithiasis	75 x 3	4	Normal flora	Unknown	Good	-
7	54 • F	42.0	Acute bronchitis	Chronic pancreatitis, Diabetes mellitus, Hypertension	75 x 3	8	Normal flora	Unknown	Good	-
8	57 • M	45.0	Acute bronchitis	Hypertension	75 x 3	8	Normal flora	Unknown	Good	-
9	51 • F	57.0	Acute bronchitis	Hypertension	100 x 3	8	Normal flora	Unknown	Good	-
10	72 • M	66.0	Chronic bronchitis	Atrial fibrillation, Ischemic heart disease, Hyperthyroidism	75 x 3	8	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	-
11	60 • F	37.0	Chronic bronchitis	Bronchiectasis, Chronic sinusitis	75 x 3	8	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	-
12	74 • M	61.0	Chronic bronchitis	Old myocardial infarction, Hypertension	75 x 3	8	<i>K. oxytoca</i>	Eradicated	Good	-
13	79 • F	43.0	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	75 x 3	8	<i>K. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	-
14	57 • M	64.5	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	75 x 3	8	Normal flora	Unknown	Fair	-
15	68 • F	67.0	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis, Diabetes mellitus, Hypertension	75 x 3	8	<i>S. agalactiae</i>	Eradicated	Good	-

Table 5-2. Summary of 31 infected patients treated with S-1108

Case No.	Age · Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	S-1108 therapy		Organism	Evaluation		Side effects
					Daily dose (mg X times)	Duration (days)		Bacteriological	Clinical	
16	66 · F	60.0	Chronic bronchitis	Pneumoconiosis, Diabetes mellitus, Hypertension	100 × 3	8	<i>A. anitratus</i>	Eradicated	Good	-
17	62 · F	49.0	Chronic bronchitis	-	100 × 3	14	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	-
18	70 · F	40.0	Chronic bronchitis	-	100 × 3	14	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	-
19	73 · M	57.0	Chronic bronchitis	Ischemic heart disease, Gout, Hypertension	100 × 3	8	<i>K. oxytoca</i>	Eradicated	Good	-
20	68 · M	69.0	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus, Hypertension	100 × 3	11	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Excellent	-
21	68 · F	51.0	Chronic bronchitis	-	150 × 3	10	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	-
22	70 · F	50.0	Chronic bronchitis	-	150 × 3	12	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	-
23	70 · M	63.0	Chronic bronchitis	Bronchial asthma, Diabetes mellitus	150 × 3	15	<i>B. catarrhalis</i>	Eradicated	Good	-
24	74 · M	70.2	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis, Thoracic aneurysm, Hypertension	150 × 3	15	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Fair	-
25	67 · M	64.0	Chronic bronchitis	-	200 × 3	11	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	-
26	51 · F	56.0	Chronic bronchitis	-	200 × 3	10	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	-
27	72 · M	67.0	Chronic bronchitis	Atrial fibrillation, Hyperthyroidism	200 × 3	15	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	-
28	67 · F	47.0	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus, Hypertension, Renal cyst	200 × 3	8	Normal flora	Unknown	Good	-
29	57 · M	66.0	Chronic bronchitis	-	200 × 3	10	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	-
30	72 · M	63.0	Secondary infection of old pulmonary tuberculosis	Old pulmonary tuberculosis, Gout, Hypertension	100 × 3	10	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	-
31	42 · M		Bacterial pneumonia	Bronchial asthma	100 × 3	15	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Good	-

Table 6 - 1. Laboratory findings before and after S-1108 treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^9$)	Eosino (%)	PLT ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	455	13.8	42.6	10.2	0.7	26.3	12	10	6.0	19.2	0.88
	After	437	13.5	41.2	6.5	2.1	28.3	12	9	5.0	20.2	0.80
2	Before	426	13.0	38.9	8.8	2.0	20.7	23	24	7.5	20.5	0.76
	After	417	12.8	38.8	4.9	5.0	26.2	19	23	6.8	17.4	0.74
3	Before	423	13.2	38.9	9.0	2.3	17.0	19	14	8.1	18.9	1.21
	After	400	12.6	36.9	7.1	1.2	15.7	17	16	6.4	17.2	1.12
4	Before	442	13.4	40.7	8.6	1.3	28.9	24	24	7.3	18.6	0.86
	After	436	13.4	39.3	6.0	0.9	24.9	20	21	7.1	11.4	0.88
5	Before	410	13.2	40.7	9.1	2.7	33.4	12	12	4.2	19.8	0.89
	After	398	13.2	39.5	5.8	1.5	34.2	16	17	5.1	19.1	0.80
6	Before	469	14.4	43.8	9.7	0.8	23.7	15	24	7.5	13.1	0.86
	After	446	13.9	41.6	5.0	1.6	18.5	16	23	7.1	13.5	0.72
7	Before	413	12.5	37.2	9.4	1.1	24.5	16	11	6.5	13.5	0.76
	After	422	12.7	38.8	4.4	2.8	23.1	15	10	5.8	12.8	0.80
8	Before	406	13.6	41.9	8.8	5.6	34.0	25	11	5.1	8.8	0.70
	After	427	14.4	44.2	5.3	1.7	31.2	38	19	7.2	5.8	0.72
9	Before	468	15.0	45.9	8.7	0.9	22.5	15	17	10.5	13.6	0.72
	After	454	15.0	44.3	8.0	0.9	18.4	21	16	9.7	10.7	0.75
10	Before	503	14.6	44.4	8.6	5.0	12.6	20	15	5.8	15.2	1.01
	After	536	15.5	47.7	4.2	4.5	14.0	19	14	6.6	20.4	1.02
11	Before	417	12.9	38.8	11.3	0.6	37.5	21	17	8.5	14.6	0.77
	After	421	13.0	39.4	4.6	2.5	32.7	26	22	9.1	12.5	0.79
12	Before	447	14.2	43.6	10.9	3.0	27.7	20	15	6.8	16.3	1.24
	After	457	14.9	45.4	7.3	4.1	24.2	14	8	6.5	20.9	1.24
13	Before	352	11.2	34.9	6.4	0.3	32.1	19	9	5.2	21.7	1.11
	After	371	11.8	36.7	4.9	0.9	28.4	19	14	5.4	14.3	0.97
14	Before	409	13.2	40.4	8.6	2.2	25.0	19	29	3.8	16.6	1.32
	After	409	13.3	40.2	5.6	4.2	23.6	31	36	3.6	16.5	1.24
15	Before	438	13.9	41.5	7.5	1.4	17.2	44	33	6.3	12.9	0.84
	After	449	14.3	43.0	4.9	2.2	17.9	37	33	9.3	12.6	0.80
16	Before	530	16.0	49.7	8.6	5.0	21.0	18	14	7.7	10.2	0.79
	After	522	15.8	49.3	6.2	5.6	17.9	14	8	8.5	10.8	0.81
17	Before	459	14.1	41.6	10.1	1.0	22.7	18	16	186*	11.2	0.84
	After	465	14.2	41.7	7.8	3.0	21.8	19	15	178*	11.5	0.82
18	Before	425	13.9	40.5	9.8	2.0	19.0	19	17	148*	10.6	0.81
	After	418	13.8	40.3	7.4	4.0	20.5	21	18	150*	11.0	0.80
19	Before	474	16.3	49.2	9.5	1.0	20.4	17	9	6.0	24.3	1.40
	After	479	15.9	48.4	7.1	4.0	21.3	18	12	5.7	17.7	1.05
20	Before	445	14.4	44.0	8.7	1.8	23.7	16	17	6.3	18.3	0.89
	After	447	14.8	43.3	7.1	1.6	25.5	18	18	6.2	19.4	0.83
21	Before	445	14.2	41.6	10.2	1.0	19.2	21	18	155*	11.0	0.82
	After	452	14.3	41.7	7.6	2.0	18.8	24	20	156*	11.5	0.80
22	Before	418	13.8	39.7	10.3	1.0	17.6	17	11	116*	12.2	0.84
	After	423	13.9	39.8	7.2	2.0	20.3	19	13	118*	11.5	0.85

* : IU

Table 6-2. Laboratory findings before and after S-1108 treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino (%)	PLT ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	
23	Before	405	11.1	34.6	8.4	2.0	24.3	17	16	5.4	12.7	0.97
	After	470	12.7	39.2	4.8	3.0	23.8	20	18	4.4	12.9	0.89
24	Before	435	13.2	40.5	9.5	0.0	19.8	21	23	5.4	19.2	0.86
	After	432	13.4	40.1	9.8	2.0	22.3	22	24	5.5	22.6	0.79
25	Before	471	14.4	42.3	10.5	1.0	23.8	22	16	168*	11.0	0.79
	After	476	14.4	42.5	7.7	1.0	24.5	23	18	166*	10.8	0.80
26	Before	461	14.3	41.8	10.8	1.0	19.8	23	21	162*	12.0	0.68
	After	458	14.1	41.6	7.8	3.0	18.3	26	24	159*	11.5	0.66
27	Before	545	16.1	48.9	8.4	1.0	18.6	20	12	6.0	15.2	1.08
	After	538	16.0	48.8	5.0	5.0	15.8	31	30	6.9	19.9	1.03
28	Before	414	13.6	40.7	10.5	5.0	20.7	28	27	4.0	20.0	0.93
	After	433	14.1	42.0	5.9	1.0	25.0	24	21	5.8	16.8	0.97
29	Before	461	15.4	43.6	10.1	1.0	22.5	18	12	134*	10.8	0.60
	After	454	15.3	43.5	6.1	5.0	22.9	19	13	137*	11.0	0.58
30	Before	465	14.0	43.0	9.9	2.7	24.0	20	16	12.2	18.6	1.16
	After	448	13.7	41.1	8.3	4.5	27.1	22	18	10.5	15.2	1.12
31	Before	565	17.5	54.1	9.4	3.0	34.7	23	25	7.4	21.3	1.10
	After	580	17.6	55.0	5.2	6.0	33.0	23	20	7.0	19.8	1.08

* : IU

で、薬剤の投与を食直後と食後30分として体内動態の比較を行った。両投与方法の血中濃度および尿中排泄は、両群同等の成績が得られたことより、本剤の投与方法は、食直後から食後30分までの服用時間であれば、良い薬剤吸収が得られると考えられた。

31例の呼吸器感染症を対象とした臨床試験では、著効1例、有効28例、やや有効2例で有効率93.5%の良い成績が得られた。やや有効の2例は、基礎疾患があり、その影響で効果が遅く、判定はやや有効であるが、*S. aureus* 検出の例は菌消失した。細菌学的効果については、分離された20株全てに菌消失を見た。

安全性に関しては、副作用および臨床検査値の異常変動が1例も見られず、本剤の忍容性は高く、安全に使用し得る薬剤であると考えられた。

以上、抗菌力、体内動態、臨床成績を検討し、S-1108の有効性、安全性および有用性を確認し、期待できる薬剤であると考えられた。

文 献

1) 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

- 2) Saito A : Influence of food, ranitidine and ceruletide on pharmacokinetics of S-1108. 30th ICAAC, Abstr. No.660, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 3) 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
- 4) 齋藤 玲, 加藤康道, 矢嶋 戡, 石川清文, 小田柿栄之輔, 篠原正英, 福原育夫, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清 : Cefuroxime axetil (CXM-AX) に関する研究。Chemotherapy 34 (S-5) : 404~417, 1986
- 5) 齋藤 玲 : T-2588の体内動態に関する研究。Chemotherapy 34 (S-2) : 134~143, 1986
- 6) 齋藤 玲 : CS-807の体内動態に関する研究。Chemotherapy 36 (S-1) : 252~260, 1988

Basic and clinical studies on S-1108

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University
Kita 12-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine,
Sapporo Social Insurance General Hospital

Ichiro Nakayama

First Department of Internal Medicine,
Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

Kiyoshi Sato

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

S-1108 is a novel esterified oral cephem prodrug. When orally administered, S-1108 is hydrolyzed to S-1006 which has antibacterial activity.

The antibacterial activity of S-1006 against 180 clinical isolates of 7 species was determined. The peak MIC against *Staphylococcus aureus* was $1.56 \mu\text{g/ml}$, and superior to that of cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM) and cefpodoxime (CPDX). Antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* and *Serratia marcescens* was similar to that of CFIX, CFTM and CPDX, however, there was no antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*.

S-1108 was orally administered to 6 healthy male volunteers immediately after a meal or 30 minutes after a meal in a single dose of 200 mg, and the pharmacokinetic data were measured. The values of the pharmacokinetic parameters when ingested immediately or 30 minutes after a meal were 2.39 and $2.44 \mu\text{g/ml}$, respectively, for C_{max} , 2.83 and 3.17 hours, respectively, for T_{max} , 1.06 and 0.96 hours, respectively, for $T_{1/2}$, 8.22 and $7.66 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectively, for AUC, and the urinary excretion recovery rates were 42.6 and 42.8%, respectively, within 10 hours. There were no significant differences in plasma levels or urinary recoveries of S-1006 between the two administration regimens.

S-1108 was administered to 31 patients with respiratory tract infections in doses of 75 to 200 mg t. i. d. for 4 to 15 days. Clinical response was excellent in 1, good in 28, and fair in 2. The overall efficacy rate was 93.5%. Twenty strains isolated from 20 patients were eradicated bacteriologically.

No side effects or abnormal laboratory data were observed in any of the patients.