

## 呼吸器感染症における S-1108 の基礎的・臨床的検討

柴 孝也・吉田正樹・加地正伸  
堀 誠治\*・嶋田甚五郎\*・酒井 紀  
東京慈恵会医科大学第二内科\*

(\*現 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター)

齋藤 篤  
東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

S-1108 について吸収・排泄・代謝などの体内動態および臨床効果について検討し、以下の成績を得た。

## 1) 吸収・排泄

健康成人志願者 6 名に対して空腹、食後およびプロベネシッドの影響を Cross over 法にて 200 mg 単回投与し、血中濃度ならびに尿中排泄を比較検討した。最高血中濃度はそれぞれの条件下で 1.42, 2.06 および 2.74  $\mu\text{g/ml}$  であり、AUC は 4.80, 7.37 および 13.05  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  の値であった。一方、Tmax および T1/2 は各群は 2.00~2.33 hour, 1.36~1.81 hour であった。また尿中回収率は 24.8, 38.8 および 32.5% のそれぞれの値であった。また同時に測定した単回投与時の血中のカルニチンの変動および血中・尿中のピバロイルカルニチンの推移を検討した。単回でしかも 200 mg 投与では体内のカルニチンの変動では大きな減少はなく尿中では 24 時間で投与量に応じて約 90% のピバリン酸がピバロイルカルニチンとして回収されている事が確認された。

## 2) 臨床効果

呼吸器感染症を中心に合計 11 例に本剤を 1 回 75 mg から 200 mg を 1 日 3 回投与した結果、有効 9 例、無効 2 例の 81.8% の有効率であった。細菌学的には 2 例より *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* が検出され、本剤投与後消失していた。なお、副作用として 1 例の軟便と 2 例において好酸球増多および GPT の上昇が確認された。

key words : S-1108, 体内動態 (S-1108), S-1108 基礎・臨床

S-1108 は塩野義製薬(株)研究所で新規合成されたエステル型経口セフェム系の抗生物質である。本剤の活性体である S-1006 の 4 位側鎖にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させ、経口吸収をよりよくした薬剤でもある。好気・嫌気性のグラム陽性・陰性菌に抗菌力を示すとされている<sup>1-3)</sup>。

今回我々は本剤の排泄機序を知る目的で食事およびプロベネシッドの影響について検討すると共に単回投与時のカルニチンの影響についても検討したので報告し、更に併せて若干の臨床使用成績についても報告する。

## I. 薬物動態

## 1. 吸収・排泄

## 1) 血中濃度

健康成人男子志願者 6 名 (平均年齢 20 才, 平均体重 72.6 kg) (Table 1) に S-1108 200 mg を空腹時

Table 1. Physical characteristics of the healthy volunteers

Case	Initials	Age (y)	Body weight (kg)
1	M. H.	20	61.9
2	A. H.	20	72.6
3	S. M.	20	78.9
4	K. M.	20	66.4
5	T. K.	20	78.5
6	M. S.	20	77.2
Mean $\pm$ S. D.			72.6

食後および食後+プロベネシッドの3群の Cross over 法にて血中濃度および尿中排泄を検討した。血中濃度の測定は *E. coli* 7437 を検定菌とし、培地に Tryoto-Soy agar を用いての帯培養法による Bioassay 法で行った。標準希釈液はヒト血清 (Flow Lab) を用いた。

2) 尿中濃度

それぞれの条件下で本剤内服後、0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12, 12~24 時間に尿を回収し尿量を測定後、尿中濃度および尿中回収率を検討した。測定は血液同様 Bioassay 法で実施し、標準希釈液は 0.1M phosphate buffer (pH7) を用い調整した。

3) カルニチン動態

各投与群における血中および尿中のピバロイルカルニチンの濃度および血中の Free のカルニチンの推移について検討した。ピバロイルカルニチンは HPLC 法でカルニチンは Enzyme radioassay 法にて実施した。

4) 薬動学的解析

血清中濃度の薬動学的解析は一次吸収過程を考慮した one-compartment model を用いて行い、薬動学的パラメーター (Tmax, Cmax, T1/2, AUC) を求めた。

また尿中濃度測定結果を用いて腎クリアランス Clr を求めた。

2. 結果

S-1108 200 mg の空腹時、食後 (30 分後) 時および食後 (30 分後)+probenecid (1.5 g) 時の血清中 S-1108 の濃度測定結果を Table 2, Fig. 1 に示し

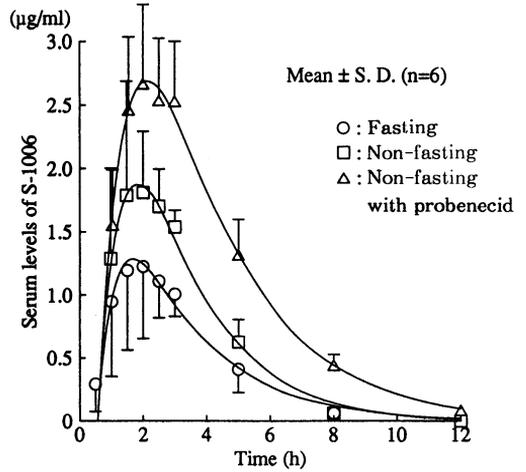


Fig. 1 Concentration of S-1006 in serum after oral administration of S-1108

Table 2. Concentration of S-1006 in serum after oral administration of S-1108

Drug	Case No.	Concentration in serum (µg/ml)									
		0h	0.5h	1.0h	1.5h	2.0h	2.5h	3.0h	5.0h	8.0h	
200mg (fasting)	1	<0.01	0.48	1.68	1.85	1.78	1.33	0.89	0.17	0.03	
	2	<0.01	0.56	1.72	2.90	2.00	1.56	1.12	0.34	0.05	
	3	<0.01	0.37	0.90	1.02	1.06	1.12	1.15	0.49	0.06	
	4	<0.01	0.05	0.38	0.72	0.88	1.04	1.30	0.50	0.08	
	5	<0.01	0.06	0.31	0.44	0.46	0.86	0.96	0.67	0.08	
	6	<0.01	0.21	0.79	1.05	1.18	0.79	0.77	0.30	0.04	
	Mean SD	<0.01 -	0.29 0.22	0.96 0.61	1.20 0.64	1.23 0.57	1.12 0.29	1.03 0.19	0.41 0.18	0.06 0.02	
200mg (non-fasting)		0h	1.0h	1.5h	2.0h	2.5h	3.0h	5.0h	8.0h	12.0h	
	1	<0.05	1.65	1.74	1.48	1.35	1.32	0.80	0.07	0.01	
	2	<0.01	1.59	1.84	1.98	1.67	1.48	0.48	0.06	0.01	
	3	<0.01	0.06	0.48	1.19	1.63	1.68	0.40	0.10	0.01	
	4	<0.01	2.01	3.24	2.48	2.14	1.68	0.51	0.07	0.01	
	5	<0.01	0.91	1.35	1.55	1.49	1.51	0.67	0.07	0.01	
	6	<0.01	1.54	2.05	2.17	1.91	1.49	0.42	0.05	0.01	
Mean SD	<0.01 -	1.29 0.70	1.78 0.90	1.81 0.48	1.70 0.29	1.53 0.14	0.63 0.19	0.07 0.02	0.01 0.00		
200mg with probenecid (non-fasting)		0h	1.0h	1.5h	2.0h	2.5h	3.0h	5.0h	8.0h	12.0h	
	1	<0.01	1.32	3.11	3.69	3.34	3.34	1.52	0.53	0.10	
	2	<0.01	2.00	2.44	2.37	2.04	2.04	0.93	0.30	0.04	
	3	<0.01	0.82	1.40	1.85	2.02	2.25	1.61	0.46	0.07	
	4	<0.01	1.82	2.90	2.90	2.66	2.66	1.41	0.48	0.09	
	5	<0.01	1.41	2.54	2.82	2.70	2.65	1.44	0.52	0.10	
	6	<0.01	1.88	2.27	2.27	2.36	2.11	0.96	0.31	0.06	
Mean SD	<0.01 -	1.54 0.44	2.44 0.60	2.65 0.64	2.52 0.50	2.51 0.49	1.31 0.43	0.43 0.10	0.08 0.02		

た。尿中濃度測定結果は Table 3 に蓄積尿中回収率 空腹時投与と食後投与とを比較すると  $C_{max}$  は Table 4 に示した。また Table 5 には各パラメーターを表示した。  $1.42 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$  が  $2.06 \pm 0.62 \mu\text{g/ml}$ , AUC が  $4.80 \pm 0.90 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  が  $7.37 \pm 0.93 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  と食

Table 3. Concentration of S-1006 in urine after oral administration of S-1108

Drug	Case No.	Concentration in urine ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		0~2h	2~4h	4~6h	6~8h	8~10h	10~12h	12~24h
200mg (fasting)	1	286	265	23.5	3.03	4.94	1.44	1.12
	2	398	265	86.7	18.0	7.67	0.91	0.88
	3	111	160	37.8	18.9	3.73	1.61	0.82
	4	74.4	140.0	66.7	24.4	5.95	2.45	0.89
	5	40.0	168	180	38.9	9.89	2.59	1.34
	6	203	194	41.1	18.0	5.05	0.69	0.37
	Mean	185	199	72.6	20.2	6.21	1.62	0.90
200mg (non-fasting)	1	262	104	77.8	23.5	2.92	2.54	0.29
	2	261	219	84.4	19.2	2.82	2.33	0.34
	3	27.8	109	82.2	10.8	4.54	0.90	0.57
	4	279	153	94.4	20.4	4.34	1.35	0.82
	5	135	223	140	32.2	5.25	1.30	0.39
	6	109	119	61.1	7.97	4.54	0.72	0.42
	Mean	179.0	154.5	90.0	19.01	4.07	1.52	0.47
200mg with probenecid (non-fasting)	1	46.7	55.6	60.0	20.6	24.1	10.7	2.44
	2	108	75.5	53.3	38.9	17.7	9.39	0.69
	3	24.4	65.5	68.9	30.0	17.1	8.78	2.82
	4	33.3	71.1	74.4	56.7	25.1	10.9	2.04
	5	56.7	101	63.3	22.8	9.99	6.66	2.02
	6	74.4	102	42.2	22.2	21.4	7.77	2.34
	Mean	57.25	78.45	60.35	31.87	19.23	9.03	2.06

Table 4. Cumulative urinary recovery of S-1006 after administration of S-1108

Drug	Case No.	Cumulative urinary recovery (% of dose)						
		0~2h	2~4h	4~6h	6~8h	8~10h	10~12h	12~24h
200mg (fasting)	1	9.4	19.9	22.4	23.0	23.3	23.4	23.5
	2	15.3	29.1	33.3	34.5	35.0	35.2	35.3
	3	4.5	18.1	20.1	22.1	22.7	22.9	23.0
	4	4.4	16.9	22.7	24.5	25.2	25.4	25.5
	5	2.1	10.8	20.8	23.2	23.9	24.1	24.2
	6	7.2	15.3	16.2	17.2	17.5	17.6	17.6
	Mean SD	7.1 $\pm 4.7$	18.4 $\pm 6.1$	22.6 $\pm 5.7$	24.1 $\pm 5.7$	24.6 $\pm 5.7$	24.8 $\pm 5.8$	24.8 $\pm 5.8$
200mg (non-fasting)	1	13.1	28.4	37.7	39.7	40.3	40.5	40.7
	2	15.6	34.9	41.6	43.3	44.0	44.2	44.3
	3	3.1	26.2	38.9	40.2	41.1	41.3	41.6
	4	18.92	31.52	37.50	37.68	38.29	38.51	38.72
	5	10.84	29.84	39.05	41.12	41.80	41.98	42.12
	6	8.64	17.74	23.75	24.67	25.19	25.27	25.42
	Mean SD	11.7 $\pm 5.5$	28.1 $\pm 5.9$	36.4 $\pm 6.4$	37.8 $\pm 6.7$	38.4 $\pm 6.8$	38.6 $\pm 6.8$	38.8 $\pm 6.6$
200mg with probenecid (non-fasting)	1	5.7	17.2	23.6	26.4	28.1	28.7	29.5
	2	12.3	23.9	30.7	34.0	35.5	36.0	36.2
	3	4.0	9.9	18.8	23.1	25.1	25.9	26.6
	4	9.0	23.0	31.8	34.7	36.5	36.8	37.8
	5	6.8	21.8	30.2	34.1	36.5	37.5	38.5
	6	7.9	18.0	20.7	23.1	24.8	25.5	26.2
	Mean SD	7.6 $\pm 2.9$	19.0 $\pm 5.2$	26.0 $\pm 5.6$	29.2 $\pm 5.6$	31.1 $\pm 5.7$	31.7 $\pm 5.6$	32.5 $\pm 5.7$

Table 5. Pharmacokinetic parameters of S-1006 after administration of S-1108

Parameter	S-1108 200mg (fasting)	S-1108 200mg (after a meal)	S-1108 200mg with probenecid 1.5g (fasting)
Tmax (h)	2.33±0.75	2.00±0.55	2.13±0.54
Cmax (μg/ml)	1.42±0.45	2.06±0.62	2.74±0.53
T 1/2 (h)	1.36±0.28	1.39±0.39	1.81±0.18
Vd/F (l/Man)	85.2±29.2	57.1±14.4	42.1±7.1
AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/ml)	4.80±0.90	7.37±0.93	13.05±2.08
Clr (ml/min)	169±88	211±20	89±26

Values represent means±standard deviation of values for six volunteers

Tmax : time at the which the peak serum concentration, Cmax, was achieved

T 1/2 : elimination half-life in serum

Vd/F : volume of distribution divided by bioavailability

AUC<sub>0-24</sub> : area under the serum concentration-time curve from zero to 24

Clr : renal clearance

後投与の方が吸収がよい成績であった。また Tmax は2.33h から2.00 と逆に小さい値になっていた。

食後投与と食後+probenecid を併用した時の薬物動態を比較すると probenecid の併用により T1/2 は1.39±0.39 h から1.81±0.18 h に延長し、AUC もまた7.37±0.93 μg·h/ml から13.05±2.08 μg·h/ml に増大していた。

尿中濃度は空腹時投与時は2～4時間が最高濃度で平均で199 μg/ml であり、食後投与では0～2時間に179 μg/ml であった。probenecid の併用時は2～4時間で78.45 μg/ml であり0～24時間の尿中排泄率はそれぞれ24.8%、38.8%および32.5%であり食後投与が最も高い値であった(Fig. 2)。また腎クリアランスは probenecid の併用により221±20 ml/min から89±26 ml/min と1/2以下に低下しておりS-1108の尿細管分泌が probenecid の併用により阻害された。

ピバロイルカルニチンの体内の推移については血液中では本剤の血中濃度に比例してその抱合体は確認された。その濃度はそれぞれの状態にて最高値で0.720 μg/ml から0.965 μg/ml であり (Table 6), 空腹時と食後投与での血中の Free のカルニチンは24時間ではほとんど変化はなかった。また尿中にはいずれの投与方法にても投与後24時間で80～90%が排泄されていた (Table 7)。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および方法

対象は1989年12月から1990年11月までに東京慈恵会医科大学附属病院第二内科および柏病院内

科を受診した外来または入院患者で、試験に先立ち薬剤の概要、試験の目的、方法等につき説明をし自由意志で参加に同意した感染症患者11名であった。年齢は22才から77才であり、男性8名、女性3名であった。疾患は肺炎3例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎3例、急性扁桃炎2例、その他の疾患として急性の腎盂腎炎および化膿性虫垂炎が各1例であった。本剤の投与量は呼吸器感染症に対しては1回100～200 mg を1日3回投与であり、尿路感染症には75 mg の1日3回投与で全体の投与期間は4日から13日間

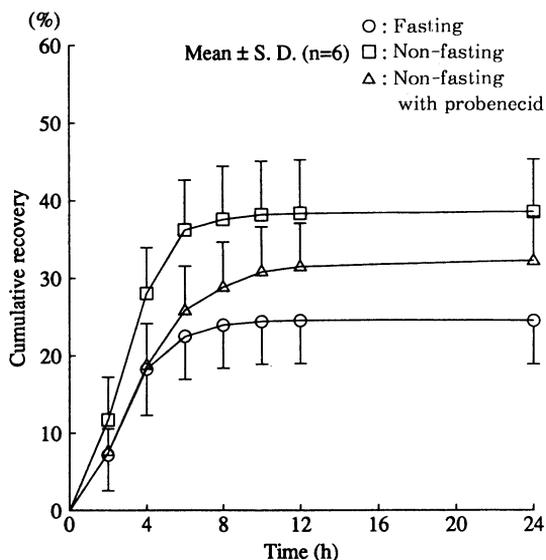


Fig. 2 Cumulative urinary recovery of S-1006 after oral administration of S-1108

Table 6. Concentration of pivalic acid after administration of S-1108

Drug	Case No.	Concentration of pivalic acid ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		0h	0.5h	1.0h	1.5h	2.0h	2.5h	3.0h	5.0h	8.0h	24h
200mg	1	<0.20	<0.20	0.499	0.747	0.954	0.989	0.888	0.561	0.333	<0.20
	2	<0.20	<0.20	0.440	0.708	0.889	0.929	0.789	0.517	0.273	<0.20
	3	<0.20	<0.20	0.259	0.343	0.408	0.555	0.559	0.507	0.281	<0.20
	4	<0.20	<0.20	<0.20	0.298	0.470	0.533	0.773	0.675	0.383	<0.20
	5	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	0.281	0.471	0.599	0.384	<0.20
	6	<0.20	<0.20	0.254	0.373	0.498	0.660	0.841	0.531	0.286	<0.20
	Mean SD	<0.20	<0.20	0.242	0.412	0.537	0.658 0.285	0.720 0.166	0.565 0.063	0.323 0.051	<0.20
200mg (non-fasting)		0h	1.0h	1.5h	2.0h	2.5h	3.0h	5.0h	8.0h	12h	24h
	1	<0.20	0.357	0.486	0.584	0.601	0.612	0.728	0.315	<0.20	<0.20
	2	<0.20	0.392	0.463	0.571	0.677	0.829	0.583	0.358	<0.20	<0.20
	3	<0.20	<0.20	<0.20	0.277	0.412	0.538	0.592	0.304	<0.20	<0.20
	4	<0.20	<0.20	0.939	1.070	1.055	1.055	0.791	0.431	0.300	<0.20
	5	<0.20	0.750	0.450	0.594	0.670	0.757	0.766	0.441	<0.20	<0.20
	6	<0.20	0.345	0.787	0.789	0.831	0.810	0.647	<0.20	<0.20	<0.20
Mean SD	<0.20	0.374 0.201	0.554 0.265	0.648 0.264	0.708 0.218	0.767 0.182	0.685 0.089	0.342 0.089	<0.20	<0.20	
200mg with probenecid (non-fasting)		0h	0.5h	1.0h	1.5h	2.0h	2.5h	3.0h	5.0h	8.0h	24h
	1	<0.20	0.370	0.629	0.785	1.177	1.319	1.105	0.382	<0.20	<0.20
	2	<0.20	0.330	0.484	0.504	0.740	0.688	0.617	0.238	<0.20	<0.20
	3	<0.20	<0.20	<0.20	0.374	0.477	0.659	0.747	0.365	<0.20	<0.20
	4	<0.20	0.398	0.553	0.760	0.922	1.005	0.774	0.355	<0.20	<0.20
	5	<0.20	<0.20	0.464	0.634	0.836	0.973	0.644	0.391	0.247	<0.20
	6	<0.20	0.463	0.778	1.053	1.154	1.143	0.707	0.282	<0.20	<0.20
Mean SD	<0.20	0.261	0.485	0.685 0.263	0.884 0.238	0.965 0.264	0.766 0.257	0.336 0.177	<0.20	<0.20	

Table 7 Cumulative urinary recovery of pivalic acid after administration of S-1108

Drug	Case No.	Cumulative urinary recovery (%)						
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24
200mg	1	5.9	34.5	58.8	72.7	81.3	85.8	89.8
	2	8.1	37.5	60.0	72.4	80.2	84.4	90.5
	3	2.3	22.7	33.2	48.8	60.0	66.2	69.4
	4	1.6	14.7	36.1	53.2	66.4	74.7	85.0
	5	1.2	13.1	41.3	60.8	72.5	79.7	84.2
	6	4.0	26.9	35.0	48.5	55.8	58.3	61.9
	Mean SD	3.8 2.7	24.9 10.3	44.1 12.2	59.4 11.1	69.3 10.5	74.8 10.8	80.1 11.7
200mg (non-fasting)	1	5.6	19.5	44.6	57.7	68.7	69.1	75.7
	2	0.2	24.4	47.9	63.6	72.1	77.7	88.1
	3	0.4	19.1	46.7	55.1	68.0	74.0	80.5
	4	6.3	37.8	61.2	62.8	71.1	76.2	82.5
	5	4.0	28.5	54.8	70.2	80.6	85.9	93.4
	6	8.3	26.2	51.7	61.1	67.8	69.3	73.9
	Mean SD	4.1 3.3	25.9 6.9	51.2 6.1	61.7 5.2	71.4 4.8	75.4 6.2	82.3 7.4
200mg with probenecid (non-fasting)	1	6.6	35.5	60.3	74.3	84.7	90.6	99.5
	2	9.3	35.6	61.2	75.7	85.4	90.9	101.4
	3	5.3	16.6	42.0	61.4	74.4	81.8	96.3
	4	5.1	28.6	51.2	63.4	72.8	74.6	82.7
	5	4.2	23.8	42.5	57.8	67.6	73.1	84.1
	6	8.9	37.4	48.3	60.1	67.4	71.3	76.5
	Mean SD	6.6 2.1	29.6 8.2	50.9 8.4	65.5 7.6	75.4 8.0	80.4 8.8	90.1 10.3

あった。効果判定基準は自・他覚所見および臨床検査値の改善度をみて主治医が「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」および「判定不能」の5段階に判定した。また細菌学的効果は本剤投与前後の原因菌の消長をもって「消失」、「減少」、「菌交代」、「不変」および「不明」と判定した。

## 2. 結果

S-1108の使用成績をTable 8に示した。肺炎の3例はいずれも有効、急性の気管支炎および慢性の気管支炎の合計4例中、有効3例、1例は無効、急性扁桃炎の2例および急性の腎盂腎炎は有効であったが化膿

性虫垂炎は無効であった。無効であった2例については1例はNo. 6の慢性気管支炎の急性増悪の症例で、呼吸器感染症症状の改善は見られなく無効と判定はしたが基礎疾患に外傷性血胸を有しており有用性はどちらともいえないとした。他1例は虫垂炎にて本剤を使用した症例であり、白血球が12000より8900に改善したが検討症例としては不的確な症例であったと考えられた。なお本症例は約1週間後に手術が施行されている。

細菌学的には呼吸器感染症より *Haemophilus influenzae* が尿路感染症より *Escherichia coli* が分

Table 8. Clinical results with S-1108

No.	Name	Sex	Age (year)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism Before After	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks
						Daily dose (mg×/day)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	T. N.	M	48	Pneumonia (-)	N. F. N. F.	150×3	10	4.5	Good	Unknown	soft stools
2	T. N.	F	49	Pneumonia (-)	N. F. (-)	150×3	13	5.4	Good	Unknown	(-)
3	T. S.	F	63	Bronchopneumonia (old T. B.)	N. D. N. D.	200×3	7	3.75	Good	Unkuown	(-)
4	M. M.	M	45	Acute bronchitis (-)	N. D. N. D.	100×3	4	1.2	Good	Unkuown	(-)
5	T. S.	M	58	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	N. F. N. F.	100×3	9	2.6	Good	Unkuown	Eos. 3→8%
6	T. T.	M	65	Chronic bronchitis (Hemothorax)	N. F. N. F.	200×3	7	2.1	Poor	Unknown	(-)
7	Y. S.	M	77	Chronic bronchitis Tuberculosis	<i>H. influenzae</i> (-)	100×3	10	3.0	Good	Eradicated	(-)
8	I. O.	M	52	Acute tonsillitis (-)	N. D. (-)	100×3	7	2.1	Good	Unknown	(-)
9	I. O.	M	52	Acute tonsillitis (-)	N. F. (-)	100×3	9	2.7	Good	Unknown	GPT 16→87
10	T. I.	M	33	Acute pyelonephritis (-)	<i>E. coli</i> (-)	75×3	7	1.58	Good	Eradicated	(-)
11	Y. A.	F	22	Appendicitis (-)	N. D. N. D.	150×3	5	2.25	Poor	Unknown	(-)

N. F. : normol flora, N. D. : not done

Table 9. Laboratory findings on S-1108 administration

No.	Name		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $\times 10^3$ )	PLT ( $\times 10^4$ )	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CPK (mIU/ml)	Aldolase (mIU/ml)
1	T. N.	B	540	16.3	13.9	47.5	12	10	1.9	14.0	0.7	-	-
		A	525	15.6	6.8	40.6	13	15	2.1	10.0	0.6	-	-
2	T. N.	B	540	16.3	13.9	47.5*	12	10	1.9	14.0	0.7	-	-
		A	525	15.6	6.8	40.6*	13	15	2.1	10.0	0.6	-	-
3	T. S.	B	459	13.0	12.4	29.5	37	36	7.1	17.0	0.5	-	-
		A	430	12.3	6.8	45.0	11	14	4.1	13.0	0.5	-	-
4	M. M.	B	493	15.1	6.9	17.8	33	44*	156	10.9	0.9	81	5.5
		A	454	14.1	6.6	22.9	31	36	123	-	-	103	5.3
5	T. S.	B	501	15.0	14.6	31.5	14	10	3.0	14.0	1.0	-	-
		A	505	15.1	8.2	36.7	20	10	3.0	15.0	1.0	-	-
6	T. T.	B	557	18.4	9.8	29.5	18	12	1.8	14.0	0.8	-	-
		A	519	16.8	8.0	22.4	19	17	2.8	14.0	0.9	-	-
7	Y. S.	B	448	13.7	5.3	20.0	12	8	101	19.4	1.6*	54	1.4
		A	432	13.5	4.0	30.6	17	15	93	17.4	1.4*	98	3.3
8	I. O.	B	539	15.6	9.6	20.9	80*	79*	178	20.8	0.9	-	-
		A	521	15.1	7.0	35.4	23	54*	170	20.2	0.8	-	-
9	I. O.	B	556	16.3	12.6	19.4	15	16	135	14.6	1.0	-	-
		A	511	14.8	6.8	37.0	31	87*	185	20.3	0.9	25	5.8
10	T. I.	B	480	15.1	10.8	24.9	16	24	146	11.4	0.8	52	4.4
		A	465	14.8	3.8	23.3	14	29	142	8.0	0.9	58	-
11	Y. A.	B	435	12.5	12.0	-	9	2	1.3	13.0	0.8	-	-
		A	417	11.9	8.9	-	8	4	1.4	14.0	0.7	-	-

- : not done

離されておりいずれも本剤の投与により消失していた。

副作用は投与2日後に認められたが処置なくして治癒した軟便の1例と臨床検査値の異常として好酸球の増多(3→8%)およびGPTの増加(16→87)各1例が認められた(Table 9)。

### III. 考 察

S-1108の健康成人男子の体内動態および臨床的成績を検討した。本剤はエステル型の経口用抗生物質でありその動態は従来我々が検討して来た同じエステル型の ceftoram pivoxil<sup>4)</sup> (CFTM-PI) とどう異なった特徴を有しているかなどもに関心を集めた。その結果、本剤は(CFTM-PI) および ME-1207<sup>5)</sup> と同様に食後投与の方が吸収がよかった。また腎排泄も尿細管分泌の薬剤である事が確認され、その結果 probenecid の併用により血中濃度および半減期の上昇および尿中排泄の遅延が認められた。

臨床的には呼吸器感染症を中心に合計11例で検討したが基礎疾患および診断名で多少問題があった2例を除く9例はいずれも有効以上の成績であった。臨床検査値異常は好酸球およびGPTの上昇のみでも投与終了後は正常化していることを考えると本剤

は呼吸器感染症に対しては1回100~200mgの1日3回使用にて十分な臨床効果が期待できる有用な薬剤と考えられた。

本剤の代謝に関し、体内カルニチンの動態についてはピバリン酸の排泄の際のカルニチンの消費が示唆される報告が<sup>6,7)</sup>がなされている。しかし、今回我々の検討した健康成人でしかも単回投与の場合は前述のごとく体内のカルニチンの変動は少なく特に大きな問題はないものと考えられた。

### 文 献

- 1) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matuda H: Antibacterial activity of S-1108, a New Oral Cephem antibiotic. 30th ICAAC, Abstr. No. 663, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 2) Neu HC, Gu J, Fang W, Chin, N: In Vitro Activity and Susceptibility to Hydrolysis of S-1006. Antimicrobial Agents and Chemother, June. 1336~1341, 1992
- 3) Inoue M, Inoue E, Inoue K, Hamana Y, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of a New Oral Cephem S-1108. 30th. ICAAC,

- Abstr. No. 662, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 4) 柴 孝也, 齋藤 篤, 嶋田甚五郎, 山路武久, 北条敏夫, 加地正伸, 奥田新一郎, 南雲久美子, 宮原 正, 松本文夫, 桜井 馨, 上田 泰: T-2588 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34(S-2): 312~325, 1986
- 5) 柴 孝也, 嶋田甚五郎, 加地正伸, 堀 誠治, 吉田正樹, 齋藤 篤, 酒井 紀: ME 1207 に関する臨床的研究。Chemotherapy 40(S-2): 344~351, 1992
- 6) Holme E, Greter J, Jacobson C E, Lindstedt S, Norden I, Kristiansson B, Jodal U: Carnitine deficiency induced by Pivampicillin and Pivampicillinam therapy. Lancet 2: 469~472, 1989
- 7) 藤井良知: Pivalic acid を側鎖にもつ  $\beta$ -lactam 系 prodrug の安全性について, カルニチン代謝との関連。医薬ジャーナル 26(6): 130~137, 1990

### Basic and clinical studies on S-1108

Kohya Shiba, Masaki Yoshida, Masanobu Kaji,  
Seiji Hori<sup>1)</sup>, Jingoro Shimada<sup>1)</sup> and Osamu Sakai  
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei  
University School of Medicine  
3-19-18, Nishi-Shinbashi Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Atushi Saito

The Department of General Internal Medicine, The Jikei  
University School of Medicine, Kashiwa Hospital

<sup>1)</sup> Medical Research Center, St. Marianna University, School of Medicine

We studied the pharmacokinetics and clinical efficacy of S-1108, a new oral cephem, and the following results were obtained.

#### 1) Pharmacokinetics

The influence of meals and probenecid were investigated in 6 healthy volunteers given 200 mg of S-1108 orally, in fasting, and with and without 1.5 g of probenecid in the non-fasting state.

The peak serum levels and AUCs were 1.42, 2.06, 2.74  $\mu\text{g/ml}$  and 4.80, 7.37, 13.05  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , respectively. These results indicated that absorption was higher in the non-fasting state, and suggested that tubular excretion is involved in the renal excretion of the drug.

#### 2) Clinical efficacy

S-1108 was administered to 11 patients with different infections, i. e., pneumonia (3), bronchitis (4), acute tonsillitis (2), pyelonephritis (1) and appendicitis (1), in doses of 100~200 mg three times a day for 4~13 days. Clinical efficacy was good in 9 cases, and poor in 2 cases. There were no side effects in any of the patients, but abnormal laboratory findings were observed in 2 (Eos. 3~8%, GPT 16~87).