

## S-1108 の基礎的・臨床的検討

今井健郎・桜井 馨・北条敏夫・松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科\*

高橋孝行

同 臨床検査科

新経口セフェム系抗生物質である S-1108 について基礎的・臨床的検討をし、以下の成績を得た。

1) 体内動態：平均年齢 57.6 才 (n=5) に本剤を 1 回 150 mg (n=3) あるいは 300 mg (n=2) 投与で体内動態を検討した。いずれの投与量においてもピーク値は投与 2~3 時間後でそれぞれ 0.76, 1.53  $\mu\text{g/ml}$  であり、血中半減期は 0.99 時間, 1.25 時間であった。尿中排泄率は 150 mg 群では 12.4%, 300 mg 投与群で 15.9% であった。

2) 臨床試験：4 例の慢性気道感染症の急性増悪例に本剤を 1 日 300 mg の分 3 投与で 8~14 日間でその臨床的有用性を検討した。臨床効果は著効 2 例, 有効 2 例であり、全例が有効であった。細菌学的には 3 例より *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* のそれぞれ 1 株が分離同定され、*S. aureus* のみは投与後も持続していたがその他は投与後は喀痰は消失していた。副作用は自他覚的には認められず、本剤による臨床検査値の異常もなかった。

key words : S-1108 臨床的検討, S-1108 血中濃度

S-1108 は塩野義製薬(株)研究所で開発された経口用セフェム系抗生物質である。本剤はいわゆるプロドラッグであり経口投与後、主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解を受け活性な S-1006 として循環血中に移行する。

活性本体 S-1006 はグラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有しており *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 等の MIC<sub>90</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下である。一方、ほとんどの陰性菌には MIC<sub>90</sub> は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下の成績を示している<sup>1-3)</sup>。

本剤の体内動態は中島等の報告によると 1 回 150 mg 投与で Cmax は 1.53  $\mu\text{g/ml}$  と高く尿中排泄率も空腹時で約 25% (0~24 時間) と報告されている<sup>4)</sup>。

今回、以上の基礎的な本剤の特徴を確認すべく、血中濃度推移の検討と、その臨床的な検討を報告する。

## I. 方 法

## 1. 基礎的検討

本剤の投与量別・体内動態を以下の条件にて実施した。対象となった症例はいずれも基礎疾患に腎症の既

応のない糖尿病に感染症を併発したもので患者の了解が得られた 5 例である。本剤 1 回 150 mg および 300 mg 投与がそれぞれ 3 例および 2 例であり、年齢は 47 才から 64 才に分布し、平均年齢は、57.6 才であった。いずれの投与群も投与前および本剤投与後 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間後に採血し、血清に分離後濃度測定まで冷所 (-80℃以下) にて保存した。また尿中排泄に関しては投与後 2, 4, 6, 8 時間に蓄尿し、尿量測定後その 1 部 (約 5 cc) を濃度測定に供した。なお濃度測定は血清および尿とも *E. coli* 7437 を検定菌とし、Tripto-Soy agar を用いた帯培養法の Bioassay 法にて実施した。なお標準溶液の希釈調整には、血清中濃度ではヒト血清を用い、尿では 0.1 M phosphate buffer (PH 7.0) を用いた。

## 2. 臨床的検討

臨床検討症例は平成元年 9 月より平成 2 年の 2 月までに当院に来院した 3 例の外来患者と同じく 1 例の入院中の慢性気管支炎の急性増悪例の合計 4 例であった。年齢は 62 才から 80 才までに分布した。なお、本剤の投与方法は 1 回 100 mg, 1 日 3 回食後投与であ

\*〒235 神奈川県横浜市磯子区汐見台 1-6-5

り、投与期間は8～14日であった。

臨床効果は本剤使用後3日以内に自、他覚症状の改善が認められたものを著効、4～7日で改善あるいは正常化したものを有効、7日後もなお改善、正常化のみられなかったか、あるいは不変のものを無効とした。

細菌学効果は本剤使用前後の原因菌の消長から、消失、菌交代、減少、不変の4段階とした。

## II. 結 果

### 1. 基礎的検討

1回150 mg および300 mg 投与時の血中濃度および尿中排泄率の測定結果を示した (Fig. 1, Fig. 2, Table 1, Table 2)。

150 mg 投与時 (n=3 : 平均年齢59才) の血中濃度は投与後1.5時間から3時間の間にピーク値に達しており、その値も0.60～1.41  $\mu\text{g/ml}$  の幅であった。4時間後には0.17～0.96, 6時間後, 8時間後にそ

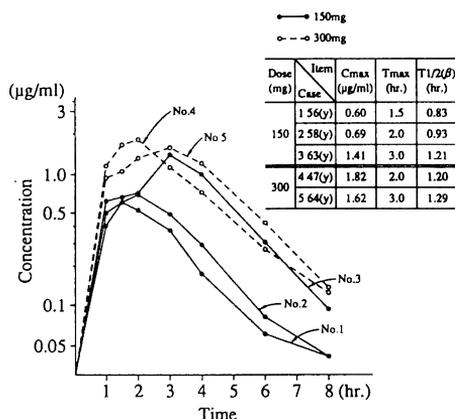


Fig. 1. Serum concentrations of S-1108 after 150 mg and 300 mg oral doses.

れぞれ0.06～0.29, 0.04～0.09  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。一方尿中排泄については0～8時間の間に7.8～17.4% (平均12.4%) の回収率を示した。

300 mg 投与群 n=2 平均年齢56才ではピーク値は投与後2～3時間にあり、その値は1.82, 1.62  $\mu\text{g/ml}$  であった。なお本投与群での投与後8時間値では0.12～0.14  $\mu\text{g/ml}$  を示していた。また、尿中回収率は16.7～15.1% (平均15.9%) であった。

150 mg 投与時の T1/2 は0.83～1.21時間で、その平均は0.99時間であり、300 mg 投与では平均1.25時間であった。

### 2. 臨床的検討

4例の慢性気管支炎の急性増悪症例にて本剤の有効性を検討した。平均年齢は74.5才で男性3, 女性1例であった。本剤はいずれも300 mg/dayの食後投与であった。Table 3に示す如くいずれも有効以上の成績であり、随伴症状と思われる症状は1例も認められなかった (Table 4)。分離菌としては3例に喀痰中より, *S. pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* そ

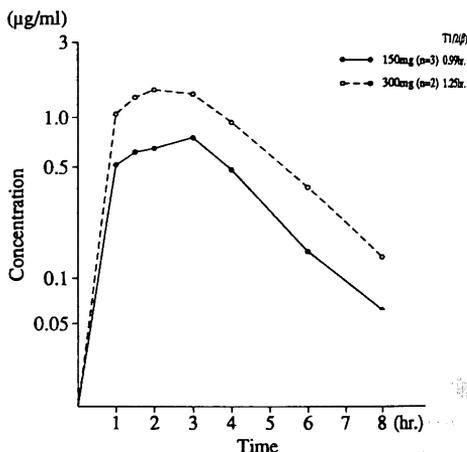


Fig. 2. Mean serum concentrations of S-1108 after 150 mg and 300 mg oral doses.

Table 1. Serum concentrations and urinary recoverys of S-1108 after 150 mg and 300 mg oral doses.

Dose (mg)	No.	Name Sex Age	Concentration (µg/ml)								Urinary recovery (0-8h) (%)
			0	1'	1.5'	2'	3'	4'	6'	8'	
150	1	M. Y. F 56	0	0.52	0.60	0.53	0.37	0.17	0.06	0.04	7.8
	2	Y. T. M 58	0	0.42	0.60	0.69	0.49	0.29	0.08	0.04	11.9
	3	T. S. F 63	0	0.62	0.66	0.71	1.41	0.96	0.29	0.09	17.4
300	4	Y. H. M 47	0	1.25	1.71	1.82	1.18	0.70	0.30	0.12	16.7
	5	K. S. F 64	0	0.89	0.96	1.23	1.62	1.15	0.44	0.14	15.1

Table 2. Mean serum concentrations and urinary recoverys of S-1108 after 150 mg and 300 mg oral doses.

Dose	n	Concentration (µg/ml)								Urinary recovery (0-8h) (%)
		0	1	1.5	2	3	4	6	8hr	
150mg	3	0	0.52	0.62	0.64	0.76	0.47	0.14	0.06	12.4
300mg	2	0	1.07	1.34	1.53	1.40	0.93	0.37	0.13	15.9

Table 3. Clinical effects of S-1108

No.	Name Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment				Organism Before After	Effect		Remarks
			Daily dose (mg)	Time	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriol.	
1	M.Y. 79 M	Chronic bronchitis (-)	300	3	14	4.2	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	Good	Unchanged	(-)
2	S.K. 80 M	Chronic bronchitis (-)	300	3	8	2.4	<i>B. catarrhalis</i> (-)	Excellent	Eradicated	(-)
3	T.T. 62 F	Chronic bronchitis (-)	300	3	9	2.7	<i>S. pneumoniae</i> (-)	Excellent	Eradicated	(-)
4	W.N. 77 M	Chronic bronchitis (-)	300	3	8	2.4	N.D. N.D.	Good	Unknown	(-)

N.D. : not done.

Table 4. Laboratory findings before and after S-1108 therapy

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )	Hg. (d/dl)	Ht. (%)	WBC (%)	Bas. (%)	Eos. (%)	Neu. (%)	Lym. (%)	Mon. (%)	Plat. ( $\times 10^4$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	
1	B*	381	13.8	40.2	4800	3	2	73	17	5	17.1	30	30	2.6	29.3	0.73
	A	371	13.6	38.6	4600	4	5	45	42	4	23.4	37	33	3.6	18.4	0.82
2	B	466	14.3	43.2	9100	0	2	80	14	4	31.2	25	30	8.4	16.2	0.97
	A	464	14.1	42.3	7100	1	2	65	28	4	-	22	18	8.2	20.5	0.77
3	B	373	10.6	31.9	14500	0	1	85	12	2	31.2	16	15	7.5	14.1	0.79
	A	384	10.4	33.1	7900	1	3	65	29	2	34.4	-	-	-	-	-
4	B	419	12.4	37.0	6300	4	4	57	28	7	33.1	19	8	-	-	-
	A	426	12.7	37.9	6000	4	3	57	30	6	32.7	-	-	-	-	-

\* B : before  
A : after

して *S. aureus* がそれぞれ分離されたが、*S. aureus* は10日目の検査でも菌は存続していた。しかし、その他2例は検体としての喀痰が本剤投与後消失していたので、菌は消失したものと判断した。著効を示した2例の経緯を述べる。

症例は62才女性の慢性気管支炎の急性増悪例であり、初診時は体温が38℃、WBC 14500、CRP 4(+)、喀痰の性状もP痰であった。本剤300 mg/dayにて投与を開始したところ、5日後には体温も36.8℃、WBC 7900と正常化し、咳嗽および喀痰も消失した。なお喀痰中より *S. pneumoniae* が検出され

ていたが、本剤投与後喀痰が採取できなかつたため消失と判定した。

他1例は80才男性の同じく慢性気管支炎の急性増悪例である。本剤投与3日前より咳・痰の出現を主訴として来院した。本剤投与開始時はWBC 9100、CRP 5(+), 咳嗽(+), 喀痰もP痰であった。同じく300 mg/day投与で開始したところ、3日目より痰もM痰となり、自覚症状も著明に改善し、6日目にはWBC 7100、喀痰も消失し著効と判定した。なお喀痰中より *B. catarrhalis* が検出されていた。

なお、本剤投与中の副作用および投与後の臨床検査

値の異常変動は4例全例に認められなかった (Table 4)。

### Ⅲ. 考 察

S-1108 は所謂 new oral cephem 系の経口用抗生物質である。本剤は既に発売されている経口の cefuroxime axetil (CXM-AX)<sup>5)</sup> ceftaram pivoxil (CFTM-PI)<sup>6)</sup> cefpodoxime proxetil (CPDX-PR)<sup>7)</sup> 等と同様いわゆるプロドラッグである。

本剤の特徴は従来のエステル型セフェム剤と比較すると抗菌スペクトルもグラム陽性、陰性菌とバランスがよく、しかも尿中への排泄も食後投与で約40%と高く、個人差も少ないことにある<sup>8)</sup>。しかし、現在最も問題視されている methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* 等には他セフェム剤同様抗菌活性を有していない。

今回我々は前述のごとく、5例の投与量別体内動態と4例の臨床的応用を検討した。血中濃度については中島等<sup>4)</sup>が報告している Phase 1 の成績 (健康成人) と比較すると、 $C_{max}$  自体は特に差は確認されなかったが、 $T_{max}$  は多少大きい傾向がうかがわれ、その結果、尿中排泄率 (0~8時間) も多少低い傾向が確認された。なお、150, 300 mg 投与では明瞭な dose response は見られていた。本剤の 200 mg 投与と他剤同効薬との比較では  $C_{max}$  は CFTM で 1.34  $\mu\text{g/ml}$ <sup>6)</sup>, CPDX で 2.7  $\mu\text{g/ml}$ <sup>7)</sup> であるのに対して本剤は 2.62 と CFTM より約2倍、CPDX とほぼ同等の値を示しており、本剤の吸収の良好さが示唆された。

臨床的には今回我々は4例しか経験できなかったが、投与量 300 mg/day 分3の投与のみでいずれも有効以上の成績が得られ、本剤の基礎的検討結果が反映されていた。副作用も新薬シンポジウムでは 2380 例で 3.36%<sup>9)</sup> と報告され、この発生率自体他剤のセフェムと比較すると低い値と考えられるが、今回比較的老齢での投与でも例数が少ないので結論は得られないものの、比較的安全な薬剤の1つと考えられた。

今後は高齢社会になり、いわゆる70才以上の患者が増えてくるものと考えられ、抗生剤の投与の際にその投与量、投与間隔、またどのような抗生物質を選ぶかも問題になると思われる。現在はその切れ味のよさから new quinoline 薬が汎用されており、その成績も高く、最近では小児にも一部適応が取得されたこともあって、ますますその使用頻度が上昇して来ている

が、安易に使用されての副作用、特に光毒性<sup>9)</sup>等の問題も出て来ている。そのような意味において従来より比較的安全性の高いセフェム剤はその安全性の面より、投与量および投与間隔を考慮することにより更に使用可能な薬剤と考えられる。

### 文 献

- 1) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, a New Oral Cephem: Antibacterial activity. 29th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 2) Yokota T, Arai K: S-1108: Antibacterial activity, stability to  $\beta$ -lactamase, affinity to bacterial penicillin-binding proteins, and synergy of bactericidal effect with serum complement or mouse cultured macrophages of its active form, S-1108. 30th ICAAC, Abstr. No. 656, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 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) 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
- 5) 西村忠史, 松本文夫: 第33回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム1, Cefuroxime axetil (SN407), 大阪, 1985
- 6) 五島瑳智子, 島田 馨: 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
- 7) 川名林治, 熊澤 洋: 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
- 8) 由良二郎, 齋藤 篤: 第35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
- 9) 和志田裕人: 安全性からみた経口抗菌薬, 光毒性. *Pharma Medica*, vol. 10 (2), 82~85, 1992

## Basic and clinical studies of S-1108 in the respiratory field

Takeo Imai, Iwao Sakurai, Toshio Hohjoh and Furnio Matsumoto  
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture  
Midwives and Nurses Training School Hospital  
1-6-5, Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama, 235, Japan

Takayuki Takahashi  
Central Laboratory, Kanagawa Prefecture Midwives and  
Nurses Training School Hospital

Basic (absorption and excretion) and clinical studies of S-1108, a new oral cephem antibiotic, were performed, and the following results were obtained.

1) Absorption and excretion : S-1108 was administered to 5 patients (Mean age : 57.6 years) in doses of 150 mg (n=3) and 300 mg (n=2).

The peak serum concentrations were 0.76 and 1.53  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, and half times were 0.99 and 1.25 hours, respectively. The urinary excretion rates were 12.4% and 15.9 %, respectively, within 8 hours.

2) Clinical studies : S-1108 was given to 4 patients with chronic respiratory tract infections in a dose of 300 mg three times a day for 8~14 days.

The clinical response was excellent in 2 cases and good in 2 cases. The following organisms were isolated (*Staphylococcus aureus* 1, *Branhamella catarrhalis* 1, *Streptococcus pneumoniae* 1) and 1 case (*S. aureus*) has persisted.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed.